

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THESE 83

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SALLES Pierre-Louis-Gustave

Né à Alès (Gard) le 12 Décembre 1906

Interne des Hôpitaux de Paris

LES TUMEURS MÉLANIQUES
DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Président : M. Georges GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Salpêtrière

Travail du Service de M. le Professeur Georges GUILLAIN

(Clinique Neurologique de la Salpêtrière)

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS

6, rue Pardessus

BLOIS

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

SALLES Pierre-Louis-Gustave

Né à Alès (Gard) le 12 Décembre 1906

Interne des Hôpitaux de Paris

LES TUMEURS MÉLANIQUES
DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Président : M. Georges GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Salpêtrière

Travail du Service de M. le Professeur Georges GUILLAIN

(Clinique Neurologique de la Salpêtrière)

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS

6, rue Pardessus

BLOIS

—
1936



I — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMÉRRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Just.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHTER	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ABRAMI	}	Clinique médicale.
ALAJOUANINE ...		
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR - VALLE RY-RADOT		
SÉZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER ...		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		

MM.

ECALLE	}	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT		
LE LORIER		
LÉVY-SOLAL		
METZGER		

V — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON GRAND'PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON COUSIN

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ ESCALIER

Médecin des Hôpitaux

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Salpêtrière



A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ.

Internat

MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUY LAROCHE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DE GENNES.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

A MESSIEURS LES DOCTEURS P. LEHELLE, R. GARCIN, N. PÉRON, P. MOLLARET, P. SOULIÉ, *Médecins des Hôpitaux* ; MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. WILMOTH, *Chirurgien des Hôpitaux*.

A MONSIEUR LE DOCTEUR IVAN BERTRAND, *Directeur à l'Ecole pratique des Hautes Etudes, Chef du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Clinique Neurologique de la Salpêtrière*.

A MESSIEURS LES DOCTEURS A. PLICHET, Ch. GARNIER, R. MERLE D'AUBIGNÉ.

A MES AMIS

INTRODUCTION

Les Tumeurs Mélaniques représentent certainement une des variétés les plus rares des néoformations du Système Nerveux Central. Il n'y a, pour s'en convaincre, qu'à voir la place peu importante qu'elles occupent dans les ouvrages consacrés aux tumeurs cérébrales ou médullaires qui, pour la plupart, en font à peine mention. Ces tumeurs si spéciales ne sont pas, néanmoins, dépourvues d'intérêt, et si leur caractère exceptionnel leur confère dans la pratique une place très effacée, les problèmes qu'elles soulèvent, tant au point de vue de leur origine que de notre connaissance des tumeurs mélaniques en général, donnent à leur étude une portée qu'il serait vain de méconnaître.

Au cours de notre année d'internat dans son service, M. le Professeur GUILLAIN nous a suggéré l'idée de reprendre l'étude de ces formations tumorales si particulières du Système Nerveux Central. Nous nous sommes rapidement rendu compte que si ce sujet avait suscité un nombre assez important de publications dans les pays étrangers, notamment en Allemagne et aux Etats-Unis, la littérature médicale française était infiniment plus pauvre, et que nulle part, en tous cas, les mélanomes du Système Nerveux Central n'avaient fait l'objet d'une étude d'ensemble. Sur les conseils de M. le Professeur GUILLAIN, nous avons recherché les pièces anatomiques provenant des cas observés à la Clinique Neurologique de la Salpêtrière ; nous nous sommes efforcé d'en faire un examen histologique complet, en utilisant un grand nombre de méthodes spéciales. Nous avons

analysé toutes les observations que nous avons pu recueillir dans les publications françaises et étrangères, et tâché de préciser les notions générales qui se dégagent de cette étude ; nous nous sommes enfin demandé quelle place il fallait assigner à ces tumeurs du Système Nerveux dans le cadre si vaste des mélanomes, et quelle contribution elles pouvaient apporter à l'explication d'un problème dont tant de points restent encore mystérieux. Sans doute, ne nous flattons-nous pas de lui apporter une solution définitive, mais peut-être n'est-il pas inutile de rassembler un certain nombre de notions que nous avons trouvées éparées en maints ouvrages et de tâcher d'en faire la synthèse.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre vive reconnaissance à notre Maître, M. le Professeur GUILLAIN ; c'est sur ses conseils que ce travail a été entrepris et poursuivi ; nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici notre respectueux attachement.

Nous adressons tous nos remerciements à Monsieur le Docteur Raymond GARCIN, qui nous a permis d'utiliser l'observation d'un cas dont il avait lui-même publié l'étude ; Monsieur le Docteur Clovis VINCENT a mis obligeamment à notre disposition des observations de malades de son service, et nous lui exprimons toute notre gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé.

Nous sommes très reconnaissant à Monsieur le Docteur Ivan BERTRAND du bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné, et des précieuses indications que nous avons reçues de lui pour tout ce qui concerne la partie anatomo-histologique de ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Lorsqu'on parcourt les nombreux travaux qui ont été publiés sur les tumeurs mélaniques, on ne voit signalées qu'assez rarement les localisations cérébrales, médullaires ou méningées de ces tumeurs.

Peut-être en trouve-t-on trace dans quelques publications anciennes, comme celle de BONET (*Sepulchretum*, Genève, 1679) qui décrit des tumeurs, les unes incolores, les autres noires, dans le cerveau et d'autres organes. LAENNEC qui, en 1806, crée le terme de « mélanose » et en distingue quatre variétés anatomiques, ne signale pas la localisation possible au système nerveux central. D'autres, comme BRESCHET, y font à peine allusion.

Il faut arriver à une observation de BEHIER, parue en 1838 dans les *Archives Générales de Médecine*, pour trouver la description détaillée d'une tumeur mélanique cérébrale. Il s'agissait d'un homme chez lequel, après ablation d'un naevus dégénéré de la face antérieure du thorax, se développèrent des accidents cérébraux à type de crises convulsives localisées, de la céphalée, des vomissements, une paralysie faciale, une baisse de l'acuité visuelle ; puis apparut une somnolence progressive qui aboutit au coma et à la mort. L'autopsie, outre la constatation de nombreuses autres métastases, révéla l'existence de plusieurs tumeurs

noires disséminées dans la substance blanche des deux hémisphères et les corps opto-striés. Il est vrai que, conformément à l'opinion de la plupart de ses contemporains, l'auteur ne voit pas dans la coloration si spéciale de ces tumeurs l'indice d'une nature histologique particulière, mais, dit-il, « la mélanose, quelle que soit sa forme, (en masses, infiltrée, en nappes ou liquide), nous semble tout à fait n'être que le résultat de la présence de sang dans l'épaisseur ou à la surface des organes, mais de sang altéré d'une façon particulière après son épanchement. »

BRESCHET avait déjà soutenu une théorie analogue en disant que « le tissu de la tumeur n'est que la trame de l'organe où le sang s'est épanché. »

Les années qui suivent voient l'éclosion d'un nombre considérable de travaux concernant les tumeurs mélaniques. Ils ont trait surtout à la nature et à l'origine du pigment mélanique, à la description clinique et histologique des tumeurs noires de la peau et de l'œil. Parallèlement aux études des médecins, celles des vétérinaires viennent apporter leur contribution à un problème qui suscite de multiples controverses.

En ce qui concerne la localisation plus particulière qui nous intéresse, le nombre des observations rapportées est assez minime, et, le plus souvent, les métastases cérébrales ou méningées du cancer mélanique sont seulement citées à titre de curiosités. Dans deux séries de travaux importants : l'ouvrage de PEMBERTON paru à Londres en 1858 et les publications d'EISELT en Allemagne en 1861-62, sont rapportées des statistiques sur les localisations diverses des mélanomes. Les métastases cérébrales ont été trouvées dans 21 % des cas par Pemberton (statistique portant sur 33 observations), et 8 fois sur 50 par Eiselt.

En 1859 paraît une observation du plus haut intérêt dans

l'histoire des tumeurs mélaniques du système nerveux central ; c'est l'observation de VIRCHOW (*Virchows Archiv*, Tome 16, page 180), qui, le premier, signale la localisation primitive d'un mélanome sur les méninges. Rappelant les constatations de MOHNIKE qui avait déjà montré la présence de cellules pigmentées dans les méninges molles de l'homme normal, Virchow rapporte l'observation anatomoclinique d'un homme de 30 ans chez lequel l'autopsie révélait l'existence d'une mélanose de toute l'étendue des méninges crâniennes et rachidiennes, possédant au point de vue histologique les caractères de malignité d'un sarcome fusocellulaire, alors que l'examen complet des organes (yeux et peau compris), ne permit de découvrir aucune autre formation tumorale. Virchow insistait à juste titre sur le caractère exceptionnel de cette observation, et depuis lors, aucune des revues critiques parues sur les tumeurs mélaniques du système nerveux central n'a pu mettre sérieusement en doute la nature primitive de cette localisation méningée.

Peu après, en 1861, ROKITANSKY décrit un nouveau cas de tumeur mélanique primitive des méninges.

Passé cette date, et jusqu'à 1900 environ, on ne trouve pas, dans la littérature, de travaux importants sur les mélanomes du système nerveux central. Dans les ouvrages d'ensemble sur les métastases cérébrales (comme la Thèse de GRENIER en 1897), dans les articles spéciaux des grands traités didactiques, les « sarcomes mélaniques » secondaires du cerveau et des méninges sont simplement cités comme des faits assez rares. Les publications qui paraissent à ce moment ont trait en général à l'origine et à la constitution chimique du pigment, à la nature embryologique des cellules pigmentées.

Il faut noter, cependant, une étude très détaillée de PILLIET

(*Archives de Physiologie*, 1887), sur un cas de métastases cérébrales multiples d'un cancer mélanique de la peau opéré. L'auteur analyse avec une grande précision les caractères histologiques de la tumeur et insiste sur l'ordonnance périvasculaire des cellules néoplasiques.

Après 1900, au contraire, les observations de tumeurs mélaniques du système nerveux se multiplient.

GALLAVARDIN et VARAY dans un article de la Revue de Médecine de 1903, passent en revue 68 cas de cancer secondaire du cerveau et signalent deux fois le cancer mélanique. LACAPERE et BABONNEIX (1902) présentent des pièces provenant de l'autopsie d'un sujet atteint de mélanosarcome et chez lequel furent découvertes, en particulier, des métastases cérébrales. Ralph C. HAMILL, aux Etats-Unis, relate un cas de mélanome du cerveau, de la moelle et des méninges, mais sans pouvoir préciser son caractère primitif ou secondaire.

En Allemagne, paraissent plusieurs observations de tumeurs mélaniques du système nerveux central :

Les unes *secondaires* : KATSURADA (1902).

Les autres *primitives* : DOBBERTIN (1900), STERNBERG (1902), OBERNDORFER (1903), STOERCK (1904), POL (1905), qui fait accompagner son observation d'une étude générale très complète de la question, HIRSCHBERG et PICK (1906), GRAHL (1906), MINELLI (1906), THOREL (1907), BOÏT (1907), ESSER (1907), BOESCH (1912), SCHOPPER (1913), LUA (1914), BERBLINGER (1915), KOELICHEN (1916).

En Suède paraît en 1912 une observation de LINDBOM relatant un cas de tumeur mélanique primitive de la dure mère.

En 1911, la thèse de BONNET, à Lyon, fait une étude très documentée de la Mélanose et des Tumeurs Mélaniques. L'auteur, dans le chapitre qu'il consacre aux localisations

sur le système nerveux central, insiste sur leur caractère secondaire et considère comme très peu probable la nature primitive des tumeurs méningées ou cérébrales précédemment décrites. Dans une statistique portant sur 174 cancers mélaniques, il relève la localisation de métastases au cerveau dans 35 %, à la moelle dans 2 % et aux méninges dans 13 % des cas. Notons, en outre, qu'il invoque de nombreux arguments en faveur d'une théorie parasitaire des tumeurs mélaniques déjà soutenue avant lui.

Au cours de ces dernières années, la littérature médicale s'est enrichie d'un grand nombre de publications relatives aux mélanomes du système nerveux central. Sans doute faut-il en voir la raison, d'une part dans les importantes recherches qu'a suscitées l'étude des tumeurs cérébrales et médullaires, d'autre part, dans celles qui se sont attaquées au problème du pigment mélanique, de sa nature, de sa formation, et des cellules qui président à la mélanogénèse. Sans entrer dans le détail de ces dernières recherches, il faut citer cependant les belles études de Bruno BLOCH sur le mélanoblaste et les procédés d'identification de la cellule à fonction pigmentaire ; celles de P. MASSON sur la cellule naevique et son origine nerveuse. De ces travaux sont nées des conceptions toutes nouvelles de la répartition des cellules à pigment mélanique dans l'économie et des tumeurs auxquelles elles peuvent donner naissance.

En ce qui concerne les tumeurs mélaniques *secondaires* du système nerveux central, les éditions modernes des grands traités de Médecine y font à peine allusion et aucune d'elles n'en donne une description détaillée. Par contre, tant en France qu'à l'étranger, on relève plusieurs communications ou études relatives à ce sujet. Parmi les plus importantes, il convient de citer, dans la littérature française, les observations de BABINSKI, JARKOWSKI et BETHOUX

(1922), de GUILLAIN et DARQUIER (1926), de GARIN, PLAUCHU et MASSON (1932), de GATE et BOYER (1932), la thèse de LOISEAU (1935) qui étudie un cas de naevo-carcinomatose généralisée en insistant sur la localisation des métastases cérébrales ; dans la littérature étrangère, les articles de GORDON (1931), de KASANIN et CRANCK (1933), de BALL (1934), de GREWAL et KELLY (1934).

La description des tumeurs mélaniques *primitives* s'est, elle aussi, enrichie de nouvelles observations, et a donné lieu, de la part des auteurs qui les ont publiées, à une critique serrée des cas antérieurement décrits. La plupart de ces observations sont dues à des auteurs de langue allemande : HESSE, KIEL, MATZDORFF, WEIMANN, en 1923, rapportent chacun un cas de mélanome primitif des méninges ou du cerveau. OMODEI-ZORINI, dans les *Virchows Archiv* de 1924, publie également un cas de mélanocytoblastome primitif de la pie-mère. Il en fait précéder la relation d'une revue générale des observations parues avant la sienne, rejetant celles dans lesquelles le caractère primitif de la tumeur ne lui paraît pas suffisamment démontré (examens anatomiques incomplets, tumeur oculaire ou cutanée antérieurement opérée), et ne conserve que 12 cas dont il admet l'authenticité. A la suite de son étude, paraissent encore en Allemagne des observations de SCHMID (1926), de BAUMECKER (1929), de KRAFT (1929), de DIECKMANN (1930), de HEILMANN (1931), de JAKOB (1934), de LACKERBAUER (1934), de BJORNEBOE (1934). Cette dernière observation est accompagnée d'une étude générale très intéressante de la question, et l'auteur insiste en particulier sur les relations qui paraissent exister entre les tumeurs mélaniques et la maladie de Recklinghausen, fait qui avait déjà été signalé par Berblinger. A l'étranger, nous relevons encore une observation de DE BLASI, publiée à Gênes en 1930 et concernant une

tumeur mélanique primitive de la moelle épinière, et une de BELL en Australie (1930).

En Amérique, FARNELL et GLOBUS font paraître en 1931, dans les *Archives of Neurology and Psychiatry*, un article très documenté sur la mélanoblastose primitive des méninges molles et du cerveau. Ils en rapportent une observation clinique et anatomique très détaillée, qu'ils font suivre d'un important commentaire sur les tumeurs mélaniques du système nerveux central. Ils analysent soigneusement les observations antérieurement publiées, discutent les affirmations de Lubarsch et d'Omodei-Zorini, et concluent à l'existence certaine, quoique rare, de tumeurs mélaniques primitives ayant leur origine dans les éléments cellulaires pigmentés, constituants normaux des méninges molles. Pour eux, « le caractère primitif de la tumeur n'est pas infirmé par la présence d'amas torpides de cellules pigmentées sous forme de masses pigmentaires ou de naevi au repos, siégeant en d'autres points du corps ».

BAILEY soutient une opinion analogue, et dans son ouvrage sur les tumeurs intracrâniennes (1933), décrit à titre de rareté un « Sarcome mélanique primitif » des méninges molles. FOOT et ZEEK, en 1931, avaient rapporté deux cas de tumeurs mélaniques du cerveau et des méninges et étudié, à propos d'elles, le bien-fondé de la théorie de Masson sur l'origine de ces tumeurs.

En France, enfin, MM. R. GARCIN, I. BERTRAND, A. THEVENARD et R. SCHWOB publient en 1933, à la Société de Neurologie, l'histoire d'un mélanoblastome diffus du système nerveux. Cette observation, que nous rapportons plus loin, est une de celles qui ont servi de base à notre étude, et elle est, à notre connaissance, la seule observation française de néoformation mélanique primitive du système nerveux central.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS SUR LA MÉLANINE ET LES TUMEURS MÉLANIQUES

Les tumeurs mélaniques ont pour caractéristique essentielle d'être composées d'éléments cellulaires chargés d'un pigment noir spécial, la *mélanine*.

Verne définit ainsi les mélanines : Ce sont « des pigments apparaissant dans l'organisme des vertébrés et des invertébrés, dans des conditions normales ou pathologiques, caractérisés par leur couleur noire ou brune, leur existence sous forme de grains, leur grande résistance à différents solvants et réactifs chimiques ».

Chez l'homme, le pigment mélanique se trouve à l'état normal dans certaines cellules des téguments, dans les poils, dans les membranes de l'œil, dans certaines séreuses ; dans les méninges, on peut mettre en évidence quelques cellules mélaniques. Sa répartition et son abondance varient suivant les races. A l'état pathologique, le pigment noir peut exister en quantité anormale dans la peau, les muqueuses et certains organes (maladie d'Addison, diabète bronzé) ; il peut colorer intensément certaines tumeurs, bénignes ou malignes, qu'on appelle pour cette raison *tumeurs mélaniques* ou *mélanomes*.

C'est à Laennec que l'on doit la création du terme de

mélanose pour désigner ces formations anormales auxquelles il assigna une place spéciale dans la nosologie.

La *composition chimique* de la mélanine est encore mal connue, et d'ailleurs, il semble qu'il existe plusieurs variétés de pigments ne répondant pas exactement à la même formule.

Citons les compositions moyennes suivantes qui ont été trouvées par Landolt pour la mélanine oculaire : C=54,48 ; H=5,35 ; N=12,15 ; O=27,52 ; par Abel et Davis pour la mélanine de la peau des nègres : C=52,83 ; H=3,86 ; N=14,01 ; S=3,6 ; O=26,70. Verne indique la composition : C= 52 à 54 % ; H=3,86 à 6,4 % ; N=5,6 à 15,47 % . Fe et S inconstants.

La mélanine est une matière très peu soluble dans les solvants habituels. Elle est insoluble dans l'eau et les solvants organiques, insoluble à froid dans les acides ; elle peut être dissoute par les alcalis et à chaud par les acides azotique et sulfurique.

Sa propriété chimique la plus remarquable et la plus utilisée est son *pouvoir réducteur*, notamment vis-à-vis des solutions de nitrate d'argent ammoniacal. C'est sur cette propriété que sont basés les procédés histochimiques les plus fidèles de détection de la mélanine sur les coupes.

La *mélanogénèse* et le mode de formation de la mélanine ont donné lieu à des interprétations fort diverses. Actuellement, à la lumière des travaux modernes parmi lesquels il faut spécialement retenir ceux de Bruno BLOCH, de Zurich, on tend à admettre que la mélanine est le résultat d'un processus oxydatif et fermentatif spécial. La faculté de réaliser ce processus est dévolue à certains éléments cellulaires spécialisés auxquels on donne le nom de *mélanoblastes*. La substance mère, que l'on considère généralement comme un noyau amino-acide aromatique d'origine

protéique, a une origine discutée ; pour certains, les plus nombreux, elle serait apportée à la cellule spécialisée par les humeurs, sang ou lymphé ; pour d'autres, elle serait formée par la cellule elle-même (Meirowsky) ou proviendrait de la désintégration des albumines cellulaires (Lignac). L'action essentielle du mélanoblaste consiste dans la propriété d'une oxydase spécifique qu'il secrète, de transformer la substance mère, ou pré-pigment, en pigment définitif. Seul ce pigment est figuré, alors que la substance mère est amorphe.

BLOCH a imaginé un procédé qui permet de mettre en évidence la propriété oxydo-fermentative des cellules mélanogènes. Ce procédé consiste à traiter les cellules par la dioxyphénylalanine, (par contraction DOPA) qui, sous l'action du ferment (ou dopa-oxydase) secrété par le mélanoblaste, se transforme en pigment définitif. A l'aide de cette *dopa-réaction*, Bloch met donc en évidence, pour une cellule déterminée, son caractère de mélanoblaste vrai. Il ne s'agit pas forcément d'une cellule qui présente spontanément une pigmentation noire : elle peut ne posséder qu'en puissance sa capacité mélanogénétique, et ainsi s'explique l'existence de mélanomes achromiques dont les cellules, bien que non pigmentées, sont néanmoins dopa-positives. A l'inverse, des cellules chargées de pigment peuvent fort bien être dopa-négatives ; il s'agit de cellules qui ont phagocyté le pigment élaboré par d'autres éléments, ce ne sont pas des mélanoblastes mais des *mélano-phores*, les cellules « tatouées » de P. MASSON qu'on rencontre en si grand nombre au sein et au voisinage des tumeurs mélaniques.

Les travaux de Bloch ont modifié complètement les conceptions communément admises jusqu'alors sur la mélanogénèse ; ses théories ont été très généralement approuvées

et adoptées. Certains auteurs, cependant, avec Hendorfer, Brahn, Moncorps, Laemmel, ont élevé des doutes sur la valeur de la dopa-réaction et sur sa spécificité.

Il faut retenir, tout au moins, la distinction entre mélanoblastes et mélanophores. Sont des tumeurs mélaniques ou mélanoblastomes, celles qui proviennent de la prolifération des mélanoblastes. Quant à l'origine embryologique exacte des mélanoblastes, à leur signification, à leur unité ou à leur pluralité, ce sont autant de points qui restent encore en discussion. Appliquée à différents tissus, la méthode de Bloch a montré que la fonction pigmentogène existe dans certaines parties de l'appareil oculaire pendant la vie embryonnaire ; dans les cellules dermiques de la tache mongolique chez le nouveau-né ; dans les assises profondes de l'épiderme pendant toute la vie (cellules de Langerhans). La formation du pigment est d'ailleurs soumise à l'influence de différents facteurs, parmi lesquels il convient de citer l'action du système nerveux et des sécrétions endocriniennes (Vilter). Mais alors que certains auteurs, conformément à la conception de Ribbert, admettent que l'activité pigmentogène est uniquement dévolue aux cellules mésenchymateuses, d'autres avec Bloch ne reconnaissent cette propriété qu'aux cellules de lignée épithéliale ; d'autres encore (Smith), adoptant un point de vue plus éclectique, pensent que les unes et les autres peuvent engendrer des mélanoblastes.

Suivant l'hypothèse que l'on adopte, il est certain qu'on donne des significations toutes différentes aux tumeurs mélaniques et qu'on leur assigne des places très variables dans la classification des tumeurs. Il convient d'insister tout particulièrement, à ce sujet, sur les travaux récents de P. MASSON qui ont montré les liens étroits qui unissent le développement des tumeurs mélaniques et le système nerveux ;

par là, s'est trouvée posée la question de l'origine nerveuse des cellules pigmentées, voie très féconde ouverte à de nouvelles recherches qui nous feront sans doute mieux comprendre l'origine des mélanoblastes et celle des tumeurs mélaniques. Depuis qu'ils ont été publiés, les travaux de MASSON semblent avoir reçu la confirmation de nombreux faits observés par différents chercheurs. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de nous étendre plus longuement sur ce point.

*
* *

A nous en tenir à la seule étude des faits, il découle de ces quelques considérations générales que l'examen histologique des tumeurs mélaniques nécessite des techniques particulières. La dopa-réaction qui serait susceptible pourtant d'apporter des renseignements de haute valeur dans l'étude de ces formations pigmentées, n'est malheureusement pas applicable en général, en raison des conditions dans lesquelles sont faits, en pratique, les examens histologiques de pièces d'autopsie. Par contre, des procédés spéciaux sont utilisés pour mettre en évidence le pigment mélanique, et nous allons exposer succinctement les techniques que nous avons utilisées et qui nous ont paru donner les meilleurs résultats.

CHAPITRE III

TECHNIQUES HISTOLOGIQUES

Le pigment mélanique se colore en noir sur les coupes traitées par une quelconque des méthodes d'imprégnation argentique. Il a la propriété plus spéciale de réduire les sels d'argent et se met ainsi facilement en évidence.

Nous avons nous-même essayé différentes techniques ; sur les coupes traitées par les méthodes de BIELSCHOWSKY, de CAJAL, de RIO HORTEGA (carbonate d'argent), on obtient de belles colorations de la mélanine. Mais la méthode de choix nous paraît être celle de P. MASSON, qui utilise la réduction du nitrate d'argent ammoniacal à l'obscurité, suivie de virage au chlorure d'or. Elle a l'avantage de colorer électivement le pigment mélanique, de s'appliquer aussi bien aux coupes à la paraffine qu'aux coupes à congélation ou à la celloïdine, et permet ainsi d'opérer sur des préparations d'une minceur extrême que ne risquent pas de détériorer les nombreuses manipulations nécessaires. Nous en reproduisons ici la technique détaillée.

Méthode de P. MASSON pour la coloration de la mélanine.

1° Fixation indifférente : Bouin, formol, sublimé. Les mélanges contenant des sels de chrome ou de cuivre sont cependant à éviter.

2° Inclusion à la paraffine ou à la celloïdine.

3° Lavage des coupes, 2 heures, à l'eau distillée.

4° Imprégnation argentique à l'obscurité pendant 24 heures dans un récipient bien bouché. On se sert, pour l'imprégnation, du liquide de Fontana.

Préparation du liquide de Fontana : Verser goutte à goutte de l'ammoniaque dans une solution à 5 p. 100 de nitrate d'argent. Il se forme un précipité soluble dans un excès d'ammoniaque. Ajouter quelques gouttes de nitrate d'argent jusqu'à opalescence. Le liquide s'éclaircit par sédimentation et ne doit pas sentir l'ammoniaque.

5° Laver soigneusement les coupes à l'eau distillée.

6° Virage de 10 minutes suivant une des formules de Cajal :

Solution A

Sulfocyanure d'Ammonium à 2 %	3 cc.
Hyposulfite de Soude	3 gr.
Eau distillée	100 cc.

Solution B

Chlorure d'or jaune à 1 p. 100.

Les solutions A et B sont mélangées à parties égales au moment de l'emploi.

7° Laver à l'eau.

8° Fixer pendant une minute dans un bain d'hyposulfite de soude à 5 p. 100.

9° Lavage prolongé à l'eau courante ou fréquemment renouvelée pendant un quart d'heure.

10° Masson conseille, pour les coupes minces, de termi-

ner par une coloration nucléaire à l'hémalun ou par le Magenta-picro-indigo-carmin de Cajal.

Nous avons cherché, parmi les colorations de fond, celles qui donnaient les meilleurs contrastes avec la teinte noire de la mélanine imprégnée par l'argent réduit, et qui rendaient ainsi les préparations particulièrement démonstratives. Nous nous sommes arrêté aux suivantes :

a) *Coloration par le Carmin aluné.*

Le Carmin aluné est préparé d'après une des deux formules suivantes :

Formule de Grenacher (1879).

Faire dissoudre 3 à 5 gr. d'alun d'ammoniaque ou de potasse dans 100 cc. d'eau distillée. Ajouter 1 gr. de carmin et faire bouillir pendant 10 à 20 minutes. Laisser refroidir et filtrer; ajouter encore 1 cc. de formol.

Formule de P. Mayer (1897).

On obtient une solution plus forte en prenant 5 gr. d'alun, 2 gr. de carmin, 100 cc. d'eau et en prolongeant l'ébullition pendant une heure.

Quelle que soit la formule employée, les coupes, lavées, sont plongées dans la solution de carmin aluné où elles séjournent pendant plusieurs heures (nous les laissons généralement en contact avec le colorant pendant 24 heures). Elles sont ensuite lavées rapidement à l'eau distillée: déshydrater, éclaircir et monter au baume.

b) *Coloration par le Bleu de Thionine.*

Plonger les coupes pendant 2 à 3 minutes dans une solution de Bleu de Thionine à 1 p. 1000.

Laver rapidement à l'eau distillée.

Plonger les coupes dans l'alcool absolu ; les préparations de bleu violet qu'elles étaient, deviennent bleu franc. Eclaircir et monter au baume.

La méthode de MASSON est également applicable aux coupes à congélation. Les coupes sont recueillies et lavées pendant plusieurs heures dans une eau légèrement ammoniacale (10 gouttes d'ammoniaque pour 1 litre d'eau distillée). L'imprégnation se fait dans un verre de montre, 2 à 3 minutes suffisent ; coloration nucléaire au carmin ou à l'hémalun.

Dans certains cas, il est nécessaire de prolonger l'immersion pendant 36 heures, mais au-delà de 48 heures, l'imprégnation n'a plus rien de spécifique, tous les tissus prenant l'argent d'une manière massive.

Sur les bonnes préparations les grains de mélanine sont fortement colorés en noir opaque. Le pigment se présente sous différents aspects :

Tantôt il existe sous forme d'amas amorphes que l'on trouve en particulier dans le tissu conjonctif et dans l'adventice des vaisseaux sanguins ;

Tantôt il remplit complètement une cellule, empêchant d'en distinguer tout détail de structure ;

Tantôt, et c'est là sa forme la plus caractéristique, il se présente sous forme de *granulations*, parfois semblables à de petites sphérules, plus souvent réduites à une fine poussière que seul l'objectif à immersion permet de bien distinguer. On les trouve disséminées dans le protoplasme cellulaire, plus ou moins régulièrement, et sur les préparations colorées au carmin aluné, cet aspect se met particulièrement bien en évidence.

Il existe enfin des grains de pigment extracellulaires irrégulièrement répartis au voisinage des cellules mélaniques.

Le pouvoir réducteur de la mélanine sur les solutions argentiques est, de l'avis des histologistes les plus autorisés, le meilleur de ses caractères différentiels. Nous l'avons toujours vérifié sur les pièces dont nous avons fait l'examen.

Mais parfois il peut être délicat, à première vue, de reconnaître le pigment mélanique d'autres matières pigmentaires qui, au cours de certains processus pathologiques, se rencontrent dans le tissu nerveux ; à un examen grossier, sur le simple vu de pièces macroscopiques, la confusion est possible.

Les *chromolipoïdes* fortement oxydés prennent une coloration noire que l'on peut confondre avec celle de la mélanine. Leur insolubilité dans les solvants habituels des graisses explique, par ailleurs, qu'on puisse les voir subsister même sur des coupes à la paraffine. Mais les chromolipoïdes ne sont pas colorés par les méthodes d'imprégnation au nitrate d'argent. Nous avons, d'autre part, pratiqué sur nos coupes les colorations usuelles des pigments gras (Sharlach) qui se sont montrées négatives.

L'*Hémosidérine*, pigment d'origine hématique, se reconnaît aussi de la mélanine à sa non-imprégnation par les solutions argentiques. A l'inverse, les réactions du fer que nous avons pratiquées (Bleu de Prusse) nous ont permis d'éliminer l'hémosidérine.

Enfin il est possible de faire disparaître la mélanine, ou tout au moins d'atténuer considérablement ses propriétés de coloration, en traitant les coupes par une lessive alcaline ou en les plongeant pendant 48 heures dans l'eau oxygénée.

*
* *

A côté de ces différentes méthodes, destinées à mettre en évidence d'une manière indiscutable la nature du pigment qui donnait à nos pièces leur coloration noire, nous

avons appliqué à nos préparations les techniques de coloration usuelles (Hématéine-éosine, Trichrome de P. Masson), indispensables pour apprécier tous les détails de structure.

*
* *

Il est enfin un dernier groupe de techniques histologiques, dont le but est de mettre en évidence les neuro-fibrilles et que nous avons également essayées. Le développement considérable de ces éléments dans les naevi cutanés a conduit Masson à l'élaboration de sa théorie toute nouvelle sur l'origine des mélanomes de la peau. Voici la méthode qu'il conseille pour l'imprégnation des neurites et qui est due à Cajal.

Méthode de Cajal.

Utiliser des blocs minces du tissu à examiner.

Fixation dans Pyridine et eau distillée à parties égales :
6 heures.

Pyridine pure : 24 heures.

Eau courante : 6 heures.

Alcool à 95° : 24 heures.

Eau distillée renouvelée trois fois : 6 heures.

Nitrate d'argent à 1,5 % : 6 jours.

Réduire dans

Formol neutre	10 cc.
Pyrogallol	1 gr.
Eau distillée	100 cc.

18 à 24 heures

Inclusion à la paraffine et coupes en série.

Depuis les travaux de Masson, certains auteurs ont cherché à mettre en évidence les formations neurofibrillaires dans

les tumeurs mélaniques et notamment dans les mélanomes du système nerveux central.

FOOT et ZEEK, après avoir essayé un certain nombre de méthodes, se sont arrêtés à la technique suivante.

Méthode de Foot et Zeek pour la recherche des fibrilles tumorales.

Fixation dans le formol à 10 %.

Coupes à la congélation de 20 μ

1° Les coupes sont plongées dans une solution à parties égales d'alcool absolu et de pyridine pendant 30 minutes.

2° Séjour dans la pyridine pure de 3 à 10 heures.

3° Laver plusieurs fois à l'eau de source puis à l'eau distillée.

4° Imprégner pendant 1/2 heure à 1 heure dans une solution d'argent ammoniacal préparée suivant la technique de Kubie et Davidson :

A 10 cc. de nitrate d'argent à 10,2 % ajouter goutte à goutte de l'ammoniaque jusqu'à redissolution du précipité. Ajouter 10 cc. d'Hydrate de Soude à 3,1 % et dissoudre le précipité qui se forme en ajoutant goutte à goutte de l'ammoniaque sans dépasser la quantité strictement nécessaire pour clarifier la solution.

Compléter à 100 cc. avec de l'eau bi-distillée et chauffer à 45°.

Faire l'imprégnation en vase clos dans l'étuve à 37°.

5° Laver deux fois à l'eau distillée.

6° Réduire dans le mélange suivant :

Formol à 40 % 1 cc.

Carbonate de soude à 1 % 3 cc.

Eau distillée 100 cc.

pendant 2 minutes ou davantage.

7° Laver à l'eau de source.

8° Plonger les coupes pendant 2 minutes dans une solution de Chlorure d'Or jaune à 1 pour 500.

9° Laver à l'eau de source.

10° Fixer 2 à 3 minutes dans une solution d'Hyposulfite de Soude à 5 %.

11° Laver. Déshydrater. Eclaircir. Monter au baume.

On peut compléter par une coloration de fond à l'hématéine Van Gieson.

A l'aide de cette technique, Foot et Zeek ont mis en évidence, dans des tumeurs mélaniques, un important réseau fibrillaire. D'après eux, il faut distinguer trois sortes de fibrilles :

des fibrilles collagènes, grossières ;

de fines fibrilles en réseau ;

des fibrilles encore plus fines, plus noires et plus droites, qui semblent se ramifier et arboriser autour des cellules tumorales.

Par les méthodes appropriées, Foot et Zeek ont écarté l'hypothèse selon laquelle il s'agirait de collagène, d'élastine ou de réticuline. Ils pensent donc que les fibrilles du 3° groupe représentent des éléments nerveux. En traitant préalablement les coupes par la bromuration on fait disparaître les fibrilles nerveuses alors que le réticulum persiste et même s'imprègne davantage.

Par ailleurs, la méthode de Foot et Zeek permet d'obtenir une imprégnation remarquable des mélanoblastes.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Publiée par MM. G. GUILLAIN et J. DARQUIER à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 17 Décembre 1926).

M. C... (Jean), âgé de 26 ans, cordonnier de sa profession, n'ayant présenté jusqu'alors aucun trouble de sa santé, éprouve en avril 1926 une sensation continuelle de lourdeur de tête, s'exagérant le soir, prenant durant la nuit une grande acuité et prédominant dans la région occipitale. En même temps, il a des sensations nauséuses, peu violentes au début. Il s'alite pendant trois jours puis se repose dans sa famille durant un mois environ. Les phénomènes douloureux s'amendent d'abord sans toutefois disparaître. Mais, par poussées successives très pénibles, nettement individualisées par le malade qui les a d'ailleurs comptées, la céphalée devient atroce, des vomissements apparaissent en même temps que des sudations abondantes et du délire.

Pendant ces crises, au début, puis d'une façon permanente, le malade ressent, dans toute la moitié droite du corps, sauf à la face, des fourmillements pénibles avec sensation d'engourdissement.

Revenu chez lui, deux ou trois crises semblables se produisent ; il est soigné alors à l'Hôpital de Saint-Denis. Vers le 20 juillet, apparaissent des sensations de fourmil-

lement dans la moitié gauche de la face, de la bouche et de la langue.

Il entre à la Salpêtrière, le 23 juillet 1926, trois mois après le début de ses premiers troubles.

Le 24 juillet, on constate à l'examen la symptomatologie suivante :

Malade très déprimé, anxieux, prenant beaucoup de peine pour répondre d'une voix lente et monotone aux questions qu'on lui pose. La force segmentaire et la motilité volontaire sont absolument normales aux membres inférieurs et supérieurs. Les réflexes tendineux sont égaux des deux côtés et non exagérés. Aucun signe permettant de déceler la moindre lésion de la voie pyramidale ou de la voie cérébelleuse.

L'étude de la sensibilité objective montre, au contraire, du côté droit du corps où le malade ressent des fourmillements, des troubles nettement caractérisés et portant uniquement sur la sensibilité thermique ; il lui est impossible de discerner le chaud du froid ; il ne perçoit que le contact. Les sensibilités tactiles et douloureuses sont normales et sans asymétrie d'une moitié du corps par rapport à l'autre. Les sensibilités profondes sont conservées, pas d'astérognosie.

Il existe à gauche une paralysie faciale de type périphérique, avec atteinte du facial supérieur, signe de Charles Bell, déviation à gauche de la langue. On note, en outre, une limitation d'excursion de l'œil gauche en dehors, confirmée par l'examen ophtalmologique qui met en évidence une diplopie homonyme existant dans toutes les directions.

L'examen de la sensibilité faciale montre une hémihypoesthésie gauche, particulièrement à la douleur ; le chaud et le froid ne sont d'ailleurs perçus qu'après un contact pro-

longé. Il existe une hémianesthésie gauche totale de la langue au tact, à la piquûre, à la chaleur. Anesthésie cornéenne gauche. Perte du goût sur la moitié gauche de la langue.

L'examen otologique donne les renseignements suivants : Nystagmus spontané dans le regard à droite. A l'épreuve calorique de Barany l'oreille droite réagit normalement ; à gauche, l'irrigation d'eau à 20° ne semble apporter, après 200 centimètres cubes, aucune modification du nystagmus spontané. L'épreuve du vertige voltaïque donne, le pôle positif étant à gauche, une ébauche d'inclination vers la gauche à dix milliampères ; le rôle positif étant à droite, une ébauche d'inclination vers la droite à dix milliampères. La voie vestibulaire gauche semble déficiente à l'épreuve calorique.

L'examen ophtalmologique a montré, en plus de l'atteinte de la sixième paire gauche et de l'anesthésie cornéenne de ce côté, une *stase papillaire* très accentuée avec champs visuels normaux.

La ponction lombaire a permis de constater une très forte hypertension du liquide céphalo-rachidien, l'aiguille du manomètre de Claude dépassant la graduation 100 en position couchée. L'analyse du liquide céphalo-rachidien a donné les résultats suivants : albumine 0 gr. 40 ; réactions de Pandy et de Weichbrodt négatives ; réaction de Bordet-Wasserman négative ; réaction du benjoin colloïdal de type normal.

La réaction de Wassermann du sérum sanguin est négative.

En présence de cette symptomatologie, on porte le diagnostic de tumeur de la protubérance dans la région de la calotte à gauche avec atteinte directe des cinquième, sixième et septième paires et hémianesthésie croisée. En rai-

son de l'hypertension crânienne considérable, on conseille une trépanation décompressive de la région occipitale.

L'opération est pratiquée le 2 août 1926 dans le service du Professeur Gosset. Malgré de grosses difficultés opératoires dues à la saillie impressionnante du cerveau, l'intervention se termine dans de bonnes conditions. A la fin de l'opération le pouls est bon, le malade est peu choqué.

Dans les jours qui suivent l'intervention, l'état d'obnubilation intellectuelle reste le même. Toutefois le malade répond correctement aux questions qu'on lui pose, et l'on peut s'assurer que la mémoire, l'association des idées, l'autocritique sont intactes. Aucun signe neurologique nouveau n'est constaté. La torpeur augmente progressivement et le malade meurt le 17 août, onze jours après l'opération, avec une hyperthermie à 40°5.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté seule l'autopsie des centres nerveux a pu être pratiquée.

Hémisphères cérébraux.

Il existe dans les hémisphères cérébraux un très grand nombre de nodules tumoraux, de teinte noire ou grisâtre. Seules des coupes en série de la totalité des deux hémisphères pourraient permettre de les dénombrer exactement, mais on peut approximativement évaluer leur nombre à une centaine ; on en rencontre au moins 15 à 20 sur chaque coupe macroscopique du cerveau.

La plupart de ces nodules ont une topographie corticoméningée. Leur volume est variable ; de forme arrondie, leur dimension varie de celle d'une cerise à celle d'un pois. Ils affleurent la méninge, détruisant un segment très limité

du cortex et ne pénétrant généralement pas dans l'axe blanc de la circonvolution. On les trouve dans toutes les régions de l'écorce, surtout dans la région rolandique motrice et à droite ; il existe en particulier dans le tiers moyen et supérieur de la frontale ascendante droite deux ou trois nodules de la dimension d'une lentille.

Un certain nombre de ces nodules ont une teinte grisâtre et ne présentent pas d'hémorragie interstitielle macroscopiquement visible ; mais la plupart d'entre eux sont farcis par des hémorragies interstitielles qui les détruisent en totalité, ou encore présentent une couronne hémorragique qui sépare le tissu néoplasique de la substance nerveuse ; si bien que l'aspect noirâtre des nodules tumoraux semble dû autant à la présence des hémorragies qu'à la coloration particulière de la tumeur, et un examen histologique sera nécessaire pour établir la part respective de chacun des deux processus.

Les trois types macroscopiques : nodule tumoral pur, noyau d'infarctus et couronne périnéoplasique hémorragique sont distribués irrégulièrement dans tout l'encéphale, sans qu'une région présente une prédilection pour l'un des types précédents (fig. 1).

La plus grosse des formations tumorales siège dans le lobe frontal gauche ; elle atteint le volume d'un gros œuf de poule et affleure le cortex dans toute l'étendue de F1 et F2. Tout le centre de cette tumeur est détruit par une vaste hémorragie interstitielle. En arrière de ce noyau, le centre ovale est largement infiltré d'œdème, il présente la consistance d'un ramollissement blanc récent ou d'une gliomatose diffuse, sa coloration va du rouge lie de vin aux teintes verdâtres, et en outre il n'existe pas de limite nette à ce foyer. La scissure interhémisphérique est fortement déviée à droite et tout l'hémisphère gauche infiltré d'œdème est

très augmenté de volume. Les pôles occipitaux hémisphériques sont dilacérés en raison de la hernie occipitale post-opératoire. Les ventricules latéraux sont remplis de sang qui semble provenir de l'hémorragie intranéoplasique du lobe frontal gauche.

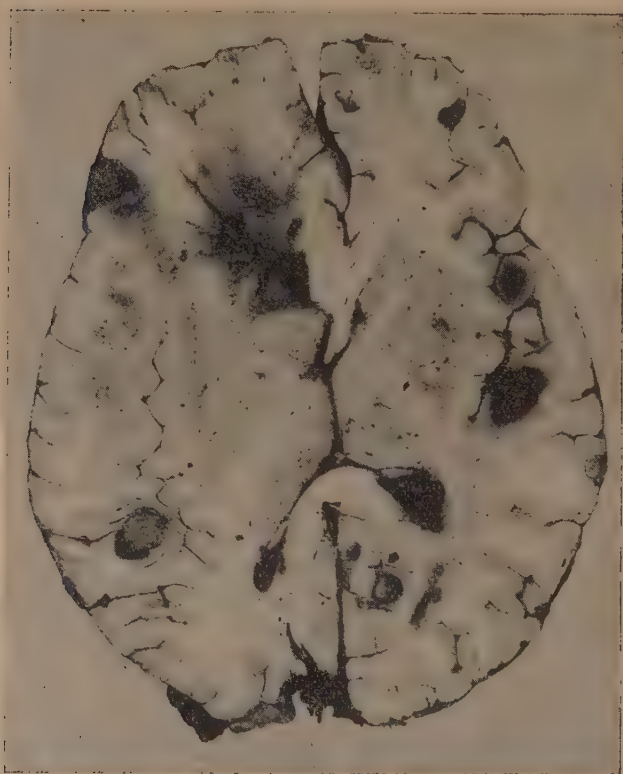


FIG. 1. — Obs. I. — Coupe transversale des hémisphères cérébraux montrant plusieurs nodules mélaniques appartenant à différents types.

Cervelet.

Il existe deux petits nodules très superficiels, de la grosseur d'une lentille, à la partie inférieure de l'hémisphère gauche.

Protubérance.

Au niveau de l'angle ponto-cérébelleux droit, localisation méningée de la grosseur d'une noisette en dedans du flocculus, en arrière des nerfs mixtes qu'elle refoule en avant. Cette localisation méningée pure est d'un aspect gris charbonneux et n'est le siège d'aucune hémorragie interstitielle (fig. 2).



FIG. 2. — Obs. I. — Coupe du Cervelet et de la Protubérance. Nodule de la calotte protubérantielle gauche. — Nodule méningé de l'angle ponto-cérébelleux droit.

Dans la calotte protubérantielle gauche, siège un nodule de la grosseur d'une lentille et centrant une grosse hémorragie du volume d'une cerise, refoulant en arrière le plancher du quatrième ventricule, détruisant en grande partie le faisceau central de la calotte et la moitié externe du lemnicus médian (fig. 2). Le funiculus teres et l'eminentia teres ne sont pas détruits par l'hémorragie, mais ils entrent en contact intime avec elle et sont fortement comprimés et refoulés en dedans et en arrière. La racine descendante du V est détruite par l'hémorragie. La lésion ne remonte pas dans la partie haute de la calotte protubérantielle, mais une fusée hémorragique étroite atteint la région de l'isthme latéral du côté correspondant.

Il n'existe aucune métastase sarcomateuse dans le bulbe et la moelle.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Nous avons pratiqué des coupes sur des fragments de tumeur provenant de différents points : nodules de la substance cérébrale ou cérébelleuse, nodule méningé de l'angle ponto-cérébelleux ; partout nous avons retrouvé la même structure.

Le tissu tumoral est formé de cellules qui par leur forme, leur agencement, rappellent absolument l'aspect d'un sarcome fusocellulaire. Les éléments cellulaires, allongés, sont ordonnés en faisceaux que la section atteint sous des incidences très diverses, longitudinales, obliques, transversales. Les noyaux, assez faiblement colorés par les méthodes usuelles, montrent un réseau chromatinien lâche ; nombreuses sont les monstruosités nucléaires, noyaux de grande taille, multilobés, à nucléoles multiples ; fréquence des mitoses (fig. 3 et 4).



FIG. 3. —^o Obs. I. — Faisceaux de cellules tumorales vus à un faible grossissement. — Amas de pigment mélanique. — (Argent-Carmin).

Sur les préparations colorées au trichrome Masson, le protoplasme des cellules tumorales est assez uniformément teinté en lilas pâle. A peine trouve-t-on par endroits quelques fibrilles collagènes au contact des éléments cellulaires ; sur l'ensemble d'une coupe le collagène ne se voit guère qu'en faible quantité au pourtour des vaisseaux sanguins. Il n'y a pas, à proprement parler, de stroma et les nodules tumoraux sont presque exclusivement formés par les faisceaux de cellules fusiformes.

La principale caractéristique des cellules constituant le néoplasme est la présence de *granulations pigmentaires* à



FIG. 4. — Obs. I. — Cellules tumorales vues à un fort grossissement. — Certaines sont intensément pigmentées. — (Argent-Carmin).

l'intérieur du protoplasme. Le pigment apparaît déjà sur les préparations colorées suivant les méthodes usuelles, mais il est bien plus facilement visible sur les coupes traitées par l'imprégnation argentique d'après la technique de Masson dont nous avons donné le détail. Ce pigment coloré en noir par l'argent réduit, possède tous les caractères histo-chimiques de la *mélanine* ; la plus grande partie des cellules tumorales en renferment, mais dans des proportions variables. Dans certaines, la pigmentation est assez dense pour donner au corps cellulaire une teinte sombre uniforme qui attire l'attention même à un faible grossissement ; à l'im-

mersion, on voit que cette teinte diffuse est due à la juxtaposition d'une infinité de petits grains de pigment extrêmement ténus (fig. 4). Dans d'autres cellules, cette poussière pigmentaire est infiniment moins dense, mais en faisant varier la mise au point à un fort grossissement, on voit apparaître au sein du protoplasme quelques inclusions mélaniques. Il est enfin des cellules tumorales fusiformes, en tous points semblables aux précédentes par leur forme, leur taille, leur noyau, dans lesquelles l'examen le plus minutieux ne permet pas de trouver trace de pigment.

A côté de ces différents aspects, qu'on peut trouver pour ainsi dire au hasard en examinant n'importe quel point de la préparation, on voit le pigment mélanique se présenter encore d'autres manières ; certaines cellules, en des points très variables, de formes extrêmement diverses, allongée, arrondie ou ovale, ont tout leur protoplasme coloré en noir tellement intense que tout détail de structure est impossible à préciser. D'autres cellules, et cela particulièrement dans les points où les faisceaux de cellules fusiformes paraissent avoir été dissociés par une petite hémorragie, présentent une forme arrondie, et on voit dans leur protoplasme quelques volumineuses sphérules teintées en noir. Dans ces mêmes régions, on trouve encore quelques grains de pigment isolés ne paraissant englobés dans aucun corps cellulaire reconnaissable. Enfin, dans le tissu conjonctif entourant certains vaisseaux sanguins, apparaissent des inclusions pigmentaires plus ou moins grossières.

Les vaisseaux sanguins sont assez nombreux et souvent dilatés, surtout dans les portions périphériques des nodules tumoraux où existent en nombre de points des foyers hémorragiques. Dans la partie centrale du nodule les vaisseaux sont généralement plus petits, présentent une paroi plus mince cernée d'un étroit faisceau de fibrilles colla-

gènes. Les cellules endothéliales ne sont pas le siège d'inclusions pigmentaires. En bien des endroits on voit des lacs sanguins circonscrits par l'écartement des faisceaux de cellules tumorales, sans qu'on puisse mettre en évidence de paroi vasculaire.

Une autre caractéristique importante des nodules tumoraux est la fréquence et l'étendue des foyers hémorragiques existant soit à la périphérie, soit au sein même de la tumeur. Sous l'influence des liquides fixateurs ces foyers hémorragiques ont acquis une coloration noire, qui, sur de simples sections macroscopiques, est parfois difficile à distinguer de la teinte propre de la tumeur. Mais sur les coupes histologiques traitées par le nitrate d'argent ammoniacal la distinction devient facile, et aucune confusion n'est plus possible. L'hémorragie est parfois assez abondante pour détruire complètement toute architecture cellulaire, et sur les coupes de certains nodules noirâtres, on ne peut plus reconnaître le tissu tumoral. A peine trouve-t-on, au milieu de globules sanguins altérés et de débris cellulaires multiples, quelques cellules isolées bourrées de granulations mélaniques.

Un aspect fréquemment rencontré est celui d'un foyer hémorragique plus réduit, entourant en croissant un nodule tumoral dont la structure est restée parfaitement reconnaissable. Au voisinage de la zone hémorragique on voit alors les faisceaux de cellules fusiformes dilacérés par l'hémorragie; on peut voir aussi dans ces régions des cellules pigmentées différentes des cellules mélaniques, qui sont des macrophages remplis de cristaux d'hématöidine.

Signalons enfin que le tissu nerveux, à côté des nodules tumoraux, ne nous a pas paru présenter d'altérations importantes en dehors des points où il est dilacéré par l'extension du processus hémorragique.

*
**

Il s'agit donc, dans cette observation, d'une tumeur mélanique caractérisée par la présence de nodules multiples dans l'encéphale et les méninges. Sa structure histologique rappelle de très près celle d'un sarcome à cellules fusiformes et justifie donc, du simple point de vue morphologique, l'appellation de mélanosarcome. Par ailleurs, la dissémination des noyaux néoplasiques nous semble plaider pour une origine embolique, et, selon toute certitude, il s'agit de formations métastatiques d'une tumeur mélanique qui est restée ignorée. L'impossibilité d'une autopsie viscérale complète a empêché de retrouver la tumeur originale, et il faut insister sur l'absence totale de signes cliniques pouvant donner un indice de sa localisation.

OBSERVATION II

(Publiée par MM. Raymond GARCIN, Ivan BERTRAND, André THÉVENARD et R.-A. SCHWOB à la Société de Neurologie de Paris, séance du 7 Décembre 1933).

M. R... Edouard, 31 ans, mécanicien-ajusteur d'automobiles, vient consulter à la Clinique Neurologique de la Salpêtrière dans les premiers jours d'août 1932 pour des crises d'épilepsie jacksoniennes à début par le membre inférieur droit, apparues pour la première fois le 20 juin 1932 et se répétant depuis au rythme d'une crise par mois. Depuis quelques semaines, son entourage et lui-même s'accordent à reconnaître que sa mémoire a beaucoup diminué et que son caractère est devenu inquiet et irritable, aboutissant à des crises de colère avec réactions motrices violentes.

De plus il présente depuis peu une certaine parésie du membre inférieur droit. Bien portant jusqu'ici, on ne retrouve rien de notable dans ses antécédents, à part une chute de motocyclette en 1922. Cette chute assez sévère ne s'était pas accompagnée de perte de connaissance et n'avait eu aucune suite. En décembre 1931, le sujet a été opéré d'un kyste sébacé suppuré du cuir chevelu par le D^r René Dumas. Il s'agissait alors d'un kyste infecté depuis plusieurs mois, mais de nature absolument banale, ainsi que le D^r Dumas a bien voulu nous le confirmer par la suite.

L'examen pratiqué dans les premiers jours d'août 1932 montrait une démarche normale, un équilibre bien assuré, mais une légère diminution de la force musculaire du côté droit. Les réflexes rotuliens et achilléens étaient exagérés des deux côtés, avec polycinétisme et léger clonus du pied et de la rotule. Le réflexe cutané plantaire se faisait en flexion bilatérale. Le réflexe cutané abdominal était aboli à droite, normal à gauche. Il n'existait aucun trouble de la sensibilité, aucun trouble cérébelleux. Pas de troubles sphinctériens. L'examen des nerfs crâniens ne montrait aucune anomalie, à part une légère inégalité pupillaire : pupille gauche plus large que la droite.

Le malade ne souffre pas de la tête. Il présente un aspect inquiet, légèrement hagard. Il est bien orienté dans le temps comme dans l'espace. Son caractère est devenu instable et irritable depuis peu. Sa mémoire est un peu diminuée, mais il ne présente par ailleurs aucun trouble psychique précis.

Le malade, invité à entrer à l'hôpital pour une ponction lombaire et des examens complémentaires, s'y décide à grand'peine. Rendez-vous est pris, mais malgré les instances de sa femme, à peine arrivé à l'hôpital, il s'en retourne chez lui quelques heures après. Le malade est perdu de vue ; quelques semaines après il est ramené par sa famille.

L'examen clinique reste le même. Un examen pratiqué le 9 août 1932 montre une intégrité parfaite du fond d'œil et de la musculature oculaire, à part l'inégalité pupillaire déjà signalée. Les champs visuels sont normaux.

Une ponction lombaire pratiquée le 30 août donne issue à un liquide clair, non hypertendu, contenant 0 gr. 35 d'albumine avec réaction de Pandy positive, 10 lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte.

L'examen sur lame après coloration du culot de centrifugation montre qu'il s'agit bien de lymphocytes avec quelques rares mononucléaires d'aspect normal. La réaction de Wassermann est négative dans le liquide céphalo-rachidien (H8) comme dans le sérum sanguin. La réaction du benjoin colloïdal donne les résultats suivants : 000001221000000.0.

Les radiographies du crâne sont absolument normales.

Le malade est hospitalisé à la Clinique Neurologique pour observation et soumis à un traitement mercuriel en plus d'un traitement par le gardénal.

L'hypothèse d'une tumeur cérébrale paraît alors la plus vraisemblable, malgré l'absence de tout signe d'hypertension intra-crânienne. On soulève timidement celle d'une encéphalite, étant donné le facies hagard et un peu figé du malade et le développement des troubles psychiques. Il existe bien une polyurie légère à 2 l. 750 certains jours, mais vraisemblablement en rapport avec le traitement par le cyanure d'hydrargyre.

Bien que la température soit normale, on pratique également un traitement par l'urotropine.

L'examen clinique approfondi du malade ne montre aucune lésion viscérale. Urines claires, de coloration normale, ne contenant ni sucre ni albumine, système cardio-vasculaire en parfait état, appareil pulmonaire en état d'intégrité parfaite. Foie, rate normaux. Téguments absolument normaux. L'examen systématique des territoires ganglionnaires montre l'existence d'adénopathies cervicales discrètes dans la région cervicale postérieure du même côté que la suppuration ancienne du kyste sébacé.

Une biopsie qui avait été pratiquée sur un de ces ganglions à l'hôpital Tenon quelques semaines auparavant avait montré la nature macroscopiquement banale de cette adénopathie cervicale. Pour des raisons indépendantes de

notre volonté, l'examen histologique n'avait pu être pratiqué.

Pendant la première quinzaine de septembre, l'état du malade reste stationnaire, mais progressivement les troubles confusionnels puis démentiels allaient bientôt tenir le devant de la scène. Une certaine torpeur intellectuelle fut la première manifestation en date, suivie d'un mélange de symptômes d'aphasie sensorielle avec apraxie idéatoire, de négativisme et d'affaiblissement global des fonctions psychiques, sans qu'il soit possible, malgré une analyse minutieuse et longtemps poursuivie, de dégager dans le bilan de ces troubles une indication plus précise sur le foyer cérébral en cause. Car l'hypothèse d'une tumeur cérébrale prévalait de plus en plus, malgré l'absence contrôlée, semaine par semaine, de tout signe d'hypertension intra-crânienne. Le fond d'œil restait toujours rigoureusement normal. Le malade ne présentait pas la moindre céphalée. Une ponction lombaire pratiquée à nouveau le 26 septembre montrait cependant une tension légèrement augmentée du liquide céphalo-rachidien : 35 au manomètre de Claude en position couchée. Albumine : 0 gr. 45. Réaction de Pandy positive. Réaction de Weichbrodt négative. 8 lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte. Benjoin colloïdal : 000002222100000.0.

On avait tendance, de plus en plus, à localiser cette tumeur cérébrale dans la région pariéto-temporale gauche, à cause, d'une part, de la prééminence de signes aphasiques sur les signes démentiels présentés par le malade, mais surtout à cause de la constitution progressive d'une hémiplégie droite de mieux en mieux caractérisée.

Le malade ayant présenté autrefois une sinusite frontale, un examen attentif clinique et radiographique des sinus de la face fut pratiqué avec des résultats entièrement négatifs.

On espérait y trouver des signes en faveur d'une collection supprimée, bien qu'il n'y eût d'ailleurs ni fièvre ni amaigrissement. La formule sanguine ne montrait pas d'hyperleucocytose ni de polynucléose (Globules rouges : 4.272.000. Globules blancs : 4.800. Polynucléaires neutrophiles : 69 %. Polynucléaires éosinophiles : 4 %. Polynucléaires basophiles : 1%. Lymphocytes : 2 %. Mononucléaires moyens : 19 %. Grands mononucléaires : 5 %).

Vers la mi-septembre et surtout dans les derniers jours du mois, à l'hémiplégie droite se superposa un syndrome douloureux. Douleurs pénibles, puis violentes et continues dans tout le côté droit du corps. Ces douleurs devinrent bientôt intolérables, arrachant des cris au malade. La morphine à haute dose ne parvenait pas d'ailleurs à le soulager. Le membre inférieur droit se plaça spontanément peu à peu dans une attitude de triple retrait qui devint bientôt permanente. Outre ce syndrome hyperalgique du côté droit d'une exceptionnelle intensité, les troubles psychiques allèrent rapidement en s'aggravant. Le fond d'œil restait cependant normal. Une troisième ponction lombaire pratiquée le 5 octobre montrait une tension à 22 en position couchée ; 0 gr. 45 d'albumine, 20 cellules par millimètre cube. Dans les derniers jours de septembre, on nota l'apparition d'un nystagmus oculaire battant vers la droite et de quelques secousses verticales des globes oculaires.

Le diagnostic de tumeur cérébrale aiguë à développement rapide dans l'hémisphère gauche paraissant probable, malgré les anomalies mentionnées, le malade fut confié à M. Petit-Dutaillis, mais l'intervention dut être arrêtée après une simple ventriculographie devant le fléchissement rapide de l'état du malade sur la table d'opération. Les douleurs du côté droit reprirent une violence inaccoutumée que rien ne pouvait arriver à tempérer.

La malade poussait des cris ininterrompus et hurlait de douleur. La mort survint dans l'hyperthermie le 8 octobre 1932.

EXAMEN ANATOMIQUE.

Aspect macroscopique.

La première impression est celle d'une hémorragie méningée. La méninge molle offre un aspect brunâtre tantôt uniforme, tantôt en placards ou en taches plus ou moins réduites. Cependant, il n'existe pas de sang épanché dans la boîte crânienne et la fixation *in situ* n'entraîne aucun durcissement des zones brunâtres comme cela se produit dans les épanchements sanguins. Cette hypothèse, de même que celle d'un ramollissement hémorragique ne peut être longtemps soutenue (fig. 5).

La totalité du cortex cérébral et de la pie-mère est envahie par ce processus singulier. Le tronc cérébral lui-même, le cervelet et la moelle offrent des infiltrats brunâtres analogues, en taches confluentes ou disséminées. Le long de la moelle, l'infiltration brune détermine de longues coulées dans le sillon médian antérieur, de part et d'autre de l'artère spinale. La face postérieure de la moelle montre également de longues traînées noirâtres (fig. 6).

Des coupes horizontales du cerveau montrent la systématisation relative des lésions. Celles-ci sont presque exclusivement limitées à la substance grise de l'écorce cérébrale, l'axe blanc des circonvolutions étant presque toujours épargné. Il semble bien que le processus ait son point de départ dans la méninge molle superficielle, car il n'est pas rare de voir indemne la substance grise du fond des sillons corticaux. Tous les lobes sont également atteints ; la face interne et la face inférieure des hémisphères ne sont pas plus

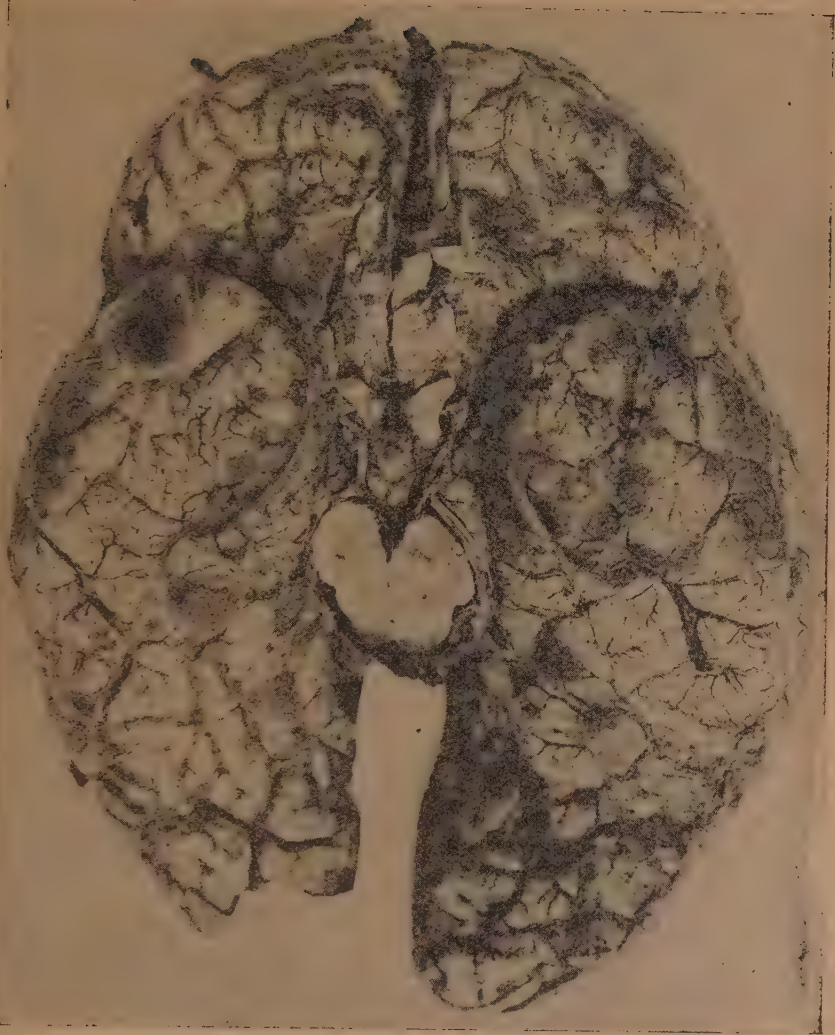


FIG. 5. — Obs. II. — Face inférieure du Cerveau —



FIG. 6. — Obs. II. — Cervelet (face inférieure). — Moelle épinière.

épargnées que la face externe. Des circonvolutions profondes, telles que l'insula et la corde d'Ammon ne sont pas davantage indemnes (fig. 7).

Par contre, le centre ovale des hémisphères est remarquablement indemne et nous n'avons pas trouvé de lésions dans les divers segments de la capsule blanche interne.

Les noyaux gris centraux sont relativement épargnés. Le corps strié est indemne, mais le thalamus du côté gauche est envahi par le processus. C'est surtout le pulvinar dans sa portion immédiatement sous-méningée qui est atteint, et cela jusqu'à une profondeur de 3 à 4 millimètres.

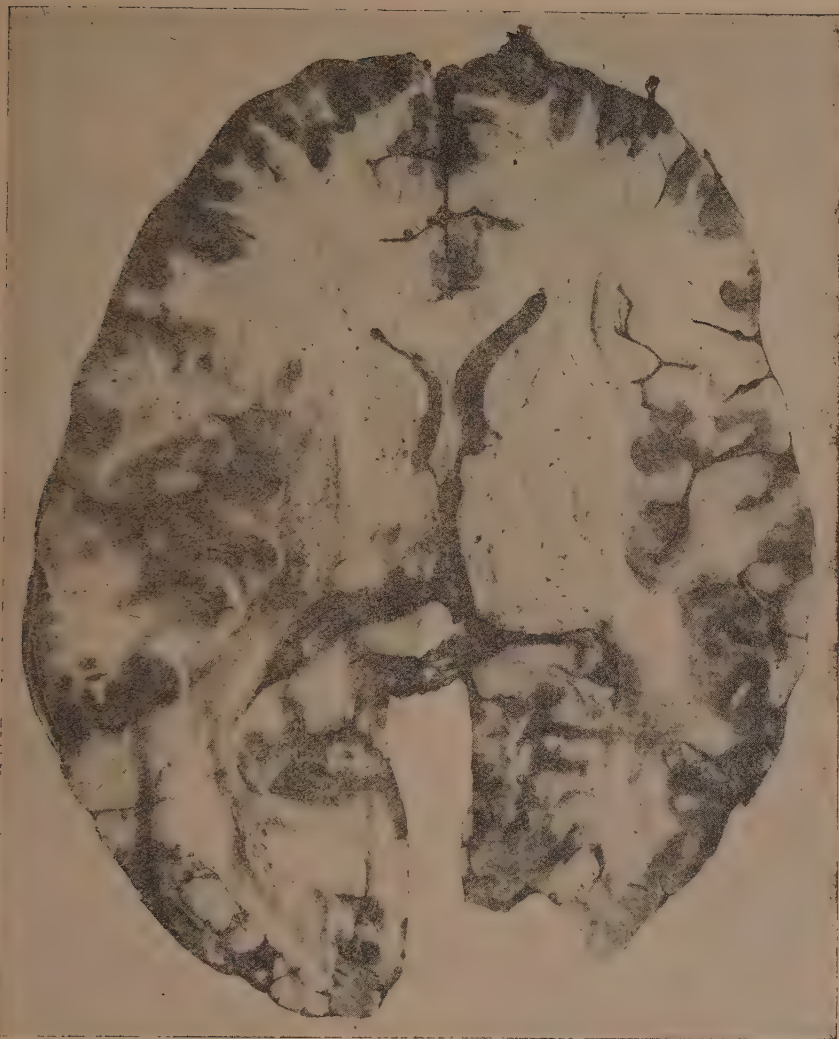


FIG. 7. — Obs. II. — Coupe transversale du Cerveau.

Examen histologique.

L'examen histologique montre l'infiltration, relativement modérée au niveau de la *méninge molle*, plus intense au contraire au niveau de l'écorce cérébrale, par un processus néoplasique très particulier.

Différents fragments ont été prélevés en des points très variés du cerveau, du cervelet, de la protubérance, de la moelle. Les coupes ont été traitées par les colorations usuelles (Hématéine-Eosine, Van Gieson, Trichrome Masson), par les méthodes de Nissl, de Loyez, de Bielschowsky, les imprégnations argentiques diverses de Cajal et de Rio Hortega, celle de Masson au nitrate d'argent ammoniacal caractéristique de la mélanine.

L'aspect rencontré sur les différents fragments est remarquablement uniforme.

Au niveau de la *méninge molle* toute structure normale a disparu. La *méninge* paraît épaissie, et on trouve dans son épaisseur une multitude d'éléments cellulaires dont une très grande partie est chargée de pigment mélanique. Ces cellules pigmentées ont des caractères morphologiques analogues à ceux que nous décrivons plus loin dans l'écorce cérébrale. (Fig. 8).

Autour des moindres vaisseaux qui pénètrent dans la *substance grise*, on voit développé un manchon cellulaire qui est tout à fait différent d'une simple réaction adventitielle, d'une périvascularite banale. Il s'agit véritablement d'un tissu néoformé composé d'éléments cellulaires qui offrent des caractères identiques sur les différentes préparations examinées et dans les divers points d'une même préparation. Ces éléments sont assez volumineux (15 à 20 μ), de forme arrondie, ou plus souvent polygonale, tassés les uns contre les autres et déformés par pression réciproque.



FIG. 8. — Obs. II. — Infiltration des méninges molles par les cellules tumorales. — Boyaux néoplasiques s'enfonçant dans l'écorce cérébrale. — (Argent-Carmin).

Les noyaux sont également volumineux, assez fortement colorés, occupant une situation centrale, parfois périphérique. On remarque, çà et là quelques monstruosité cellulaires ; certains éléments ont des dimensions considérables, d'autres sont pourvus de deux noyaux.

Le protoplasme est assez faiblement coloré par les procédés habituels. On remarque cependant que la plupart des cellules possèdent des *inclusions pigmentaires* qui sont teintées en jaune-brun sur les coupes traitées à l'hématéine. Mais le pigment est surtout mis en évidence d'une manière remarquable par les méthodes d'imprégnation argentique

qui le colorent en noir intense. Le procédé de réduction argentique de P. Masson le teinte fortement : par contre, les réactions histochimiques des lipoides (Scharlach) et du fer (Bleu de Prusse) sont négatives. Il s'agit donc bien de *pigment mélanique*.

Celui-ci est réparti de manière assez inégale dans les cellules constituant les manchons périvasculaires. Certaines de ces cellules ont, à un faible grossissement, une teinte uniformément noire, qui, à un plus fort grossissement peut être rapportée à la présence d'une fine poussière régulièrement disséminée dans toute l'étendue du protoplasme. Dans d'autres cellules, cette poussière pigmentaire n'occupe qu'une partie du protoplasme, ou même, il n'existe que quelques fines granulations isolées qui apparaissent lorsqu'on fait varier la mise au point. D'autres fois, c'est sous forme de sphérules beaucoup plus volumineuses, bourrant le corps cellulaire, qu'apparaît le pigment. Ailleurs, l'abondance de la matière pigmentaire est telle que la cellule se présente comme un disque opaque et qu'aucun détail de structure ne peut être distingué. Il est enfin des cellules qui, bien qu'en tous points semblables aux autres par leur forme et leur dimension, sont complètement dépourvues de toute inclusion pigmentaire. Ces différents aspects de cellules néoplasiques sont répartis irrégulièrement et sans aucune systématisation apparente dans les manchons périvasculaires.

A la périphérie du manchon, et le séparant du tissu de la substance grise, on voit une mince couche de cellules aplaties de type endothélial ; il semble donc bien que toutes les cellules néoplasiques soient accumulées dans la gaine périvasculaire. Plusieurs de ces cellules sont elles-mêmes chargées de pigment.

Les colorations électives du tissu conjonctif ne montrent de collagène que sous forme de minces fibrilles dans la pa-

roi des vaisseaux qui cœntrent les boyaux néoplasiques ou, en quantité plus abondante dans la paroi des vaisseaux de plus gros calibre qui sont intéressés par la coupe. En quelques points, les cellules endothéliales de ces vaisseaux sont remplies de mélanine. De même, au milieu des éléments figurés qui remplissent la lumière des vaisseaux, il arrive qu'on remarque des cellules colorées en noir par réduction du nitrate d'argent ammoniacal.

En définitive, lorsqu'on considère un des boyaux néoplasiques intéressé par une section transversale, on voit qu'il comprend en allant du centre vers la périphérie :

Un vaisseau sanguin, souvent de très faible calibre, limité par une mince paroi ;

La couche de cellules néoplasiques, dont la majeure partie est pourvue d'inclusions mélaniques, ordonnées concentriquement sur plusieurs rangs (4 à 12 en moyenne) ;

La mince paroi de la gaine périvasculaire séparant directement le boyau tumoral du tissu nerveux de la substance grise. (*Fig. 9, 10, 11*).

Au niveau du *cervelet*, on retrouve exactement le même type histologique de lésions ; les couches moléculaires et granuleuses sont également atteintes.

Au niveau de la *moelle épinière*, on note la même infiltration des méninges molles, notamment au niveau du sillon médian antérieur ; par contre, nous n'avons pas trouvé d'envahissement de la substance médullaire.

Les cellules neuro-ganglionnaires ne montrent pas de réaction notable. Les cellules de la névroglie et surtout les corpuscules microgliaux montrent fréquemment des inclusions pigmentaires offrant toutes les réactions histochimiques de la mélanine.

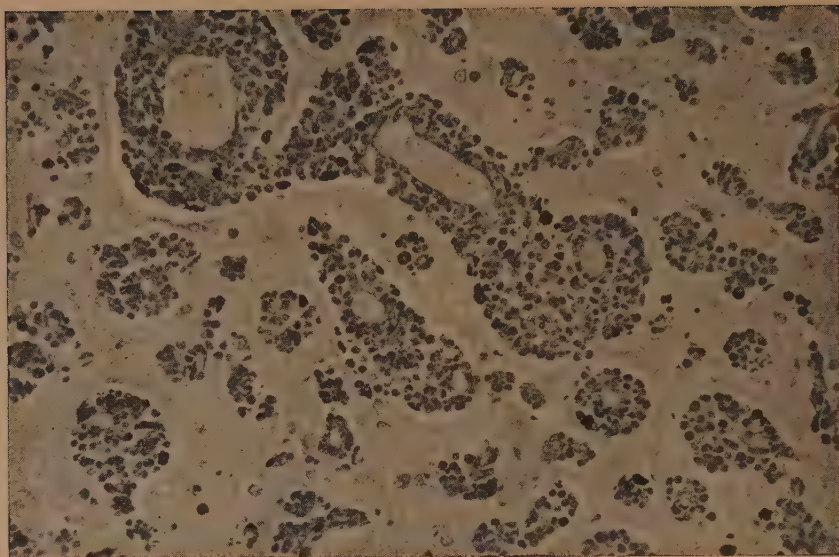


FIG. 9. — Obs. II. — Boyaux néoplasiques de la substance grise.
— (Argent-Carmin).

Quant aux dégénérescences myéliniques secondaires, en raison de la dissémination des lésions et de leur nature infiltrative, en raison aussi de la rapidité de l'évolution, elles ne peuvent être mises en évidence.

En certains points enfin, on note l'existence de petits foyers *hémorragiques*. Il se trouvent au voisinage des vaisseaux sanguins dilatés, dans l'épaisseur des méninges, ou à la partie toute superficielle de l'écorce cérébrale. On voit alors le sang épanché s'infiltrer au milieu des éléments des boyaux néoplasiques, et plus loin, dissocier le tissu nerveux lui-même. Mais il ne s'agit en général que de foyers limités, et nulle part nous n'avons trouvé de vaste terri-

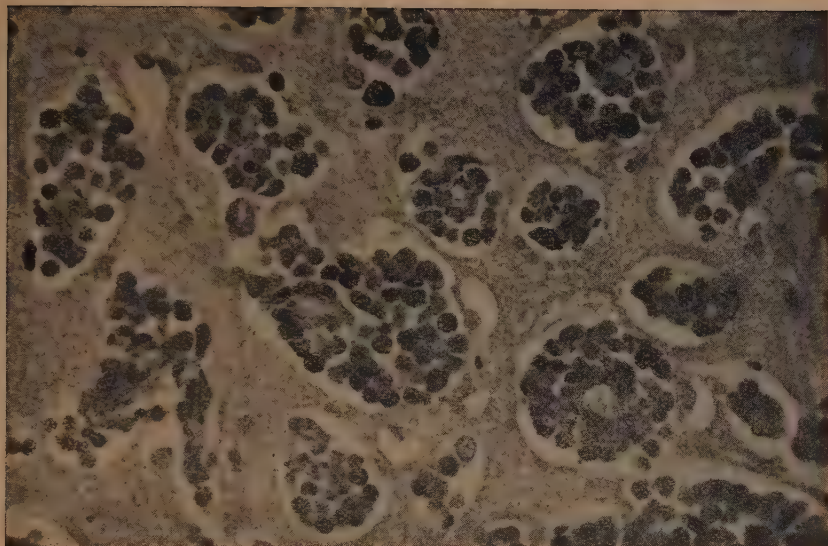


FIG. 10. — Obs. II. — Boyaux de cellules tumorales à disposition périvasculaire dans la substance cérébrale vus à un fort grossissement. — (Argent-Carmin).

toire hémorragique comme nous les avons maintes fois rencontrés dans l'observation précédente.

■
* *

Il s'agit donc, dans cette observation, d'un processus mélanique extrêmement diffus, puisque pratiquement, la presque totalité des méninges molles est intéressée, et que n'importe quel point de l'écorce cérébrale présente à la coupe le même aspect histologique. Remarquable par sa distribution périvasculaire, cette néoplasie paraît s'infiltrer dans la substance grise partout où elle est pénétrée par des vais-



FIG. II. — Obs. II. — Reproduction d'un dessin fait à un très fort grossissement, montrant le groupement des cellules tumorales pigmentées autour d'un vaisseau sanguin. — (Argent-Carmin).

seaux sanguins. La pigmentation si spéciale des cellules tumorales, déterminant la coloration bien particulière de cette néoformation, permet de lui donner le nom de mélanoblastome diffus.

Nous croyons qu'il est logique d'admettre qu'il s'agit ici d'un processus néoplasique primitif du système nerveux central, et vraisemblablement de son revêtement méningé. Il convient, en effet, d'insister sur le fait qu'aucune tumeur cutanée ou oculaire n'a pu être décelée par l'examen. Sans doute, et nous le regrettons, les conditions matérielles de l'autopsie ne nous ont pas permis de pratiquer un examen anatomique complet des viscères. Mais l'examen clinique n'a révélé aucun signe de tumeur viscérale, le foie n'était pas augmenté de volume, il n'y avait pas de mélanurie. D'ailleurs, outre que les tumeurs mélaniques sont peu fréquentes en dehors de l'œil et des téguments, il nous paraît peu vraisemblable qu'un processus métastatique ait pu développer dans les méninges et le cerveau une infiltration mélanique aussi diffuse. Il n'existait en effet aucune formation nodulaire limitée, aucun essaimage en foyers comme il est habituel d'en voir dans les tumeurs mélaniques secondaires du cerveau généralisées par voie embolique, si l'on s'en rapporte aux diverses observations qui ont été publiées et à notre observation I qui nous paraît, à ce sujet, très démonstrative. Au contraire, l'aspect de mélanome diffus étendu à toute la région cortico-méningée et à la méninge rachidienne est signalé dans bon nombre de cas de mélanoblastome primitif du système nerveux central. Les observations de Kiel, de Lackerbauer, décrivent des aspects macroscopiques tout à fait superposables au nôtre, et souvent les lésions histologiques sont absolument identiques. Nous estimons donc que le terme de mélanome primitif du système nerveux central peut être raisonnablement appliqué à ce cas.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Clovis VINCENT)

M. C..., âgé de 55 ans, boulanger, est envoyé au Dr Clovis Vincent en juin 1935 pour céphalée et baisse de la vision de l'œil gauche datant de un mois environ.

ANTÉCÉDENTS :

Héréditaires : père mort à 83 ans, mère morte à 75 ans.

Collatéraux : 7 frères et sœurs actuellement vivants.
5 sont morts en bas âge.

Personnels : Le malade a été atteint dans son enfance de différentes maladies infectieuses : rougeole, coqueluche ; il a souffert d'angines fréquentes entre 16 et 20 ans et a eu un phlegmon de l'amygdale.

Il est marié, sa femme est bien portante ; ils ont 7 enfants bien portants ; la femme a fait une fausse-couche de 7 mois et a mis au monde un enfant mort-né.

En 1927, le malade ressent brusquement une douleur vive au niveau du globe oculaire droit ; il se produit une hémorragie visible à l'extérieur. Le Docteur Denis, d'Orléans, consulté, conseille une intervention qui est pratiquée. L'œil droit peut être conservé, mais sa vision demeure très réduite. Pas de changement jusqu'en 1931.

En septembre 1931, le malade remarque une tuméfaction progressivement croissante du globe oculaire droit, dans sa partie nasale, accompagnée de douleurs qui s'exagèrent peu à peu. Consulté à nouveau, le Dr Denis conseille l'énucléation du globe oculaire ; cette intervention est pratiquée, est suivie de cicatrisation rapide, et le malade n'accuse aucun trouble nouveau jusqu'en 1935.

En mai 1935, au cours de la première semaine du mois, le malade commence à ressentir :

Une céphalée à prédominance frontale, surtout marquée le matin au réveil ; elle s'accompagne de sensation de battements, le malade a l'impression « d'avoir la tête fendue en deux ». Elle s'atténue un peu au cours de la journée.

L'impression d'avoir constamment un *brouillard devant l'œil* ;

Des vertiges avec impression de mouvement giratoire des objets et chute vers la droite.

Le premier examen oculaire pratiqué vers le 15 mai aurait montré un décollement de la rétine, aux dires du malade ; l'oculiste conseille un traitement par un collyre et le port de lunettes.

A la fin du mois de mai, le malade note une amélioration de ses troubles visuels ; néanmoins, l'oculiste trouve une diminution de l'acuité visuelle (2/5) et conseille au malade de venir consulter le Dr Vincent.

A ce moment, la céphalée est moins vive ; elle persiste cependant sous forme de douleurs débutant dans la région de la nuque. Les vertiges sont moins fréquents et moins accusés ; le dernier s'est produit à l'arrivée du malade à Paris, et semble avoir été provoqué par le voyage en automobile. La vue baisse progressivement.

EXAMEN.

L'orbite droite est vide, tapissée de peau saine, sans saillie visible.

L'examen neurologique ne montre aucune modification de la motilité volontaire ni du tonus musculaire ; les réflexes tendineux sont tous normaux ; le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés ; il n'y a aucune altération de la sensibilité superficielle et profonde, ni du sens stéréognostique ; aucun signe cérébelleux.

Les paires craniennes sont normales, mis à part les troubles oculaires ; l'examen ophtalmologique montre une *stase papillaire* très nette de l'œil gauche. Il n'y a pas de troubles psychiques ; l'intelligence, l'attention, la mémoire ne sont pas diminuées.

L'examen général est négatif ; le pouls bat à 68-72 ; la tension artérielle est à 14,5-8.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués :

Urée sanguine : 0,30 p. 1000.

Examen de sang : temps de saignement et de coagulation normaux ;

G. R. : 5.800.000.

G. B. : 12.500 ; formule leucocytaire normale.

L'hypothèse d'une tumeur cérébrale, rendue vraisemblable par les antécédents, les signes fonctionnels accusés par le malade et l'existence d'une stase papillaire, fait pratiquer une ventriculographie.

Après injection d'air dans le ventricule latéral gauche, on constate sur les clichés radiographiques que seul le ventricule gauche est normalement injecté, le ventricule droit reste complètement invisible. On conclut donc à l'existence d'une tumeur cérébrale oblitérant le trou de Monro du côté droit.

A la suite de cet examen, une intervention chirurgicale est décidée et pratiquée le 21 juin 1935 par le Dr Clovis Vincent.

Elle permet de constater l'existence d'une masse tumorale frontale droite, tenant en bas à une masse plus importante envahissant la scissure de Sylvius et la base du crâne.

Caractères particuliers : dans la tumeur, d'énormes vaisseaux dont le débit est supérieur à celui de l'aspirateur, réduits presque à leur endothélium et dont l'hémostase est quasi impossible. Le coagulum obtenu par coagulation tombe dès que la tension artérielle remonte.

Mort le 27 juin ; autopsie impossible.

EXAMEN ANATOMIQUE.

Les coupes portent sur une petite tumeur ovoïde d'une dimension approximative de 2×1 cm., de teinte brun-noirâtre.

A un faible grossissement, le centre de la tumeur est formé par une masse nécrotique fortement teintée par les colorants basiques dans laquelle aucune forme cellulaire n'est reconnaissable. Le reste de la tumeur est occupé par des faisceaux cellulaires que la coupe intéresse sous diverses incidences, et qui enserrent des espaces irréguliers paraissant remplis de sang. Déjà à un faible grossissement, certaines cellules frappent par leur taille et leur coloration foncée.

A un plus fort grossissement, on peut préciser les détails de structure. On voit que les faisceaux cellulaires sont formés de deux sortes d'éléments, les uns non pigmentés, les autres chargés de pigment, répartis d'une manière très irrégulière.

Les *cellules non pigmentées* sont des éléments allongés, de forme assez variable, parfois fusiformes, parfois assez irrégulièrement polyédriques ; les limites cellulaires sont

généralement peu nettes. Le protoplasme, homogène, est assez fortement éosinophile. Les noyaux sont assez volumineux, ovoïdes ; certains sont fortement imprégnés par les colorants basiques, d'autres, les plus nombreux, sont très pâles et présentent un réseau chromatinien lâche. Les nucléoles sont visibles. Certains noyaux présentent des anomalies de formes et de dimensions, sont très volumineux ou boursoufflés ; nous n'avons pas trouvé de figures de mitoses anormales.

Ces éléments sont réunis en travées épaisses qui limitent de grands espaces remplis d'éléments sanguins ; on y reconnaît des globules rouges altérés, se colorant difficilement ; aucune paroi propre ne semble les séparer des travées cellulaires.

Les cellules pigmentées sont en général très volumineuses, leur diamètre atteignant environ 5 à 6 fois celui d'un globule rouge. Elles sont de forme arrondie ou ovale, ou encore polyédrique, tassées par la pression des éléments voisins.

Elles sont très abondantes dans certaines zones qui, au faible grossissement, frappent déjà par leur coloration foncée ; en d'autres points, elles sont plus rares, et on ne trouve que çà et là une ou plusieurs cellules pigmentées noyées au milieu d'autres éléments. On les trouve en général en grand nombre sur la bordure immédiate des grands lacs sanguins, certaines même semblent se détacher de la paroi et sont éparses au milieu des globules rouges.

Le corps cellulaire, sur les préparations traitées par la méthode à l'argent réduit de Masson, est coloré en noir, avec une intensité extraordinaire, au point qu'il est impossible de distinguer aucun détail de structure. Sur les coupes traitées par les méthodes usuelles (hématéine-éosine, trichrome) le pigment apparaît sous forme de petites boules

extrêmement serrées, de coloration jaune brun, remplissant presque entièrement le corps cellulaire. Le noyau est, en général, rejeté à la périphérie, parfois il occupe une position centrale.

Il faut noter en outre que l'examen à un très fort grossissement montre, dans le protoplasme de certaines cellules allongées qui, à un examen grossier, paraissaient dépourvues de pigment, de très fines inclusions pigmentaires sous forme de grains isolés, très ténus, possédant tous les caractères histochimiques de la mélanine.

Enfin, et ceci est peut-être un des points les plus remarquables de cette observation, on remarque en bien des endroits un réseau pigmenté qui enserre dans ses mailles les éléments cellulaires constituant les faisceaux tumoraux. Ce réseau se présente sous forme de longues traînées, qui, au fort grossissement, se montrent formées de grains de pigment de taille inégale, disposés en chapelet, et qui s'insinuent entre les cellules tumorales dont la plupart sont elles-même dépourvues de pigment. En certains points, ces traînées pigmentaires sont d'une richesse remarquable (notamment dans le voisinage des vaisseaux sanguins) et forment une trame foncée très serrée ; ailleurs, elles sont plus rares, et on ne les trouve que çà et là entre les cellules tumorales. Il semble qu'on doive interpréter ces formations comme des prolongements des cellules mélaniques, analogues à ceux qu'on peut observer dans les cellules de Langerhans de l'épiderme. Les microphotographies dont nous donnons la reproduction montrent très nettement, en certains points, ces prolongements des cellules mélaniques. (Fig. 12 et 13).

Les vaisseaux sanguins, en dehors des vastes lacs hématiques sans limites propres que nous avons déjà signalés, sont moyennement dilatés. Leur paroi présente une mince



FIG. 12 ET 13. — Obs. III. — Tissu tumoral avec volumineuses
cellules pigmentées. — Ramifications des cellules mélaniques.
— (Argent-Carmin).

couche de tissu conjonctif ; l'endothélium ne paraît pas pigmenté ; nous n'avons pas trouvé de cellules mélaniques dans la lumière des vaisseaux.

On est frappé, enfin, à l'examen des coupes traitées par une coloration élective, par l'absence presque complète de substance collagène. On n'en trouve guère que dans la paroi des vaisseaux sanguins, et, exceptionnellement, quelques fibrilles éparses au sein des faisceaux de cellules tumorales.

*
* *

Il s'agit donc dans cette observation, d'une volumineuse tumeur mélanique cérébrale, de structure histologique complexe et ne répondant pas à un type morphologique bien défini, très certainement secondaire à une tumeur oculaire de même nature extirpée 4 ans auparavant.

TROISIÈME PARTIE

LES TUMEURS MÉLANIQUES PRIMITIVES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

CHAPITRE PREMIER

REVUE GÉNÉRALE

Depuis la description initiale de VIRCHOW en 1859, on ne trouve rapporté qu'un nombre assez restreint de tumeurs mélaniques primitives du système nerveux central.

Nous avons recherché avec soin, dans la littérature médicale, française et étrangère, les observations qui ont été publiées. Nous en avons trouvé une quarantaine ; la plupart sont rapportées par des auteurs allemands ou dans des revues de langue allemande, quelques-unes par des auteurs américains, une seule a été publiée en France.

Certaines de ces observations, d'ailleurs, ne sont pas à l'abri de toute critique et le caractère primitif de la tumeur n'est pas absolument démontré. Déjà RIBBERT, sans aller jusqu'à nier la possibilité de la formation d'une tumeur mélanique primitive dans le système nerveux central, rejetait les cas qui avaient été décrits jusqu'à lui. Moins sévère, LUBARSCH admet comme très probables les cas de HIRSCHBERG, de STORCK, de STERNBERG, et même celui de VIRCHOW.

OMODEL-ZORINI, en 1924, à l'occasion de l'observation qu'il relate, fait une revue critique de celles qui ont été publiées avant la sienne. Il élimine du cadre des tumeurs mélaniques primitives le cas de HAMILL et ROTHSTEIN dans lequel il n'est pas fait mention d'examen microscopique ;

celui de DOBBERTIN, dans lequel une tumeur oculaire avait été opérée dix ans auparavant ; celui de POL, dans lequel une pigmentation diffuse de la pie-mère coexistait avec un naevus pigmenté de la peau et des néoformations des viscères ; celui de LUA qui présentait également un naevus pigmenté de la peau, une pigmentation diffuse et des nodules mélaniques du cerveau. Il rejette en outre le cas de GRAHL dans lequel il y a une pigmentation diffuse sans tumeur ; celui d'OBERNDORFER qui présente un enfant de huit mois avec un endothelium pigmenté. Se référant à l'opinion exprimée par Lubarsch, à savoir qu'on ne peut considérer comme absolument typiques que les cas dans lesquels il n'existe aucune néoformation de la peau ni de l'œil, Omodei-Zorini élimine encore les observations de SCHOPPER, de BERBLINGER, de ROKITANSKY, d'ESSER.

FARNELL et GLOBUS, dans leur exposé très documenté, paru en 1931, estiment excessive la rigueur d'Omodei-Zorini, notamment en ce qui concerne les observations de Rokitansky, de Lua, de Berblinger, et d'Esser. Ils font remarquer avec juste raison que la présence de naevi cutanés pigmentés sans modifications blastomateuses, ne permet pas d'écarter d'une manière définitive l'hypothèse d'une tumeur mélanique primitive siégeant dans le système nerveux. A l'appui de leur opinion, ils font valoir le cas de Grahl, dans lequel existent simultanément des masses pigmentaires cutanées et méningées sans caractères néoplasiques ; l'une des deux ne peut évidemment dans ce cas être considérée comme la métastase de l'autre, et il n'y a aucune raison valable pour refuser d'admettre que, dans des conditions analogues, c'est au niveau des cellules pigmentées des méninges que le processus tumoral prend son point de départ. Dans l'observation rapportée par les auteurs américains eux-mêmes, on notait l'existence de naevi cutanés

disséminés, sans transformation maligne, alors que le système nerveux central était le siège d'un processus mélanique malin qu'on a toutes les raisons de croire primitif.

Parmi les observations que nous ne trouvons pas mentionnées dans le mémoire d'Omodei-Zorini et dans celui de Farnell et Globus, soit qu'elles aient échappé à ces auteurs, soit que leur publication soit postérieure, toutes ne sont pas également convaincantes.

Comme le cas de Grahl déjà mentionné, ceux d'OBERNDORFER et de MAC LACHLAN ne doivent pas, à notre sens, être conservés dans le groupe des tumeurs primitives du système nerveux. Il existe bien une pigmentation diffuse des méninges mais pas de formation tumorale à proprement parler.

WEIMANN décrit une tumeur cérébro-méningée, mais l'association d'un naevus cutané en dégénérescence maligne rend sa nature très douteuse.

HASSIN et BASSOE soulèvent, à propos du cas qu'ils relatent, l'hypothèse d'une origine méningée, mais la présence de nodules tumoraux disséminés en maints endroits de l'organisme enlève à cette hypothèse beaucoup de sa vraisemblance.

BAUMECKER décrit une tumeur mélanique de l'hémisphère cérébral gauche qu'il considère comme primitive ; on doit néanmoins remarquer que l'autopsie a révélé l'existence d'un nodule noirâtre dans le poumon et d'un nodule semblable de la surrénale, et cela nous amène à formuler quelques réserves sur l'authenticité de ce cas.

Nous ferons la même remarque à propos de l'observation de JAKOB qui signale des métastases dans les plèvres et les ganglions hilaires.

L'observation II de FOOT et ZEEK n'entraîne pas non plus absolument notre conviction. A l'autopsie d'un de

leurs malades, ces auteurs ont trouvé deux nodules mélaniques de l'hémisphère cérébral droit et une multitude de nodules gris blanchâtre dans les poumons. Sans doute, disent-ils, cette constatation leur a paru très anormale au point qu'ils ont fait un deuxième examen systématique de la peau et des viscères pour chercher à mettre en évidence le point de départ de la néoplasie, et toutes leurs recherches sont restées négatives, ce qui les amène à conclure au caractère primitif de la tumeur cérébrale. On ne peut s'empêcher de remarquer toutefois que l'existence de néoformations viscérales plaide nettement contre l'hypothèse d'une tumeur mélanique primitive du cerveau ; qu'il est bien exceptionnel dans les cas de tumeurs cérébrales primitives, de trouver deux nodules tumoraux parfaitement séparés et siégeant à distance l'un de l'autre ; que le siège et la configuration de ces nodules cérébraux, sans envahissement étendu des méninges, présentent beaucoup plus de ressemblance avec les caractères des tumeurs cérébrales métastatiques qu'avec ceux des mélanomes primitifs certains qui ont été décrits.

Par contre, il est des cas, parmi les observations de tumeurs mélaniques du système nerveux central les plus récentes, dont le caractère primitif paraît très certain. Nous citerons celles de SCHMID, de DIECKMANN, de HEILMANN, le cas I de FOOT et ZEEK, ceux de BAILEY, de de BLASI, de LACKERBAUER, de NEUBURGER, de BJORNEBOE. Nous aurons l'occasion, à maintes reprises, de revenir sur les détails propres à chacune de ces observations.

Nous avons insisté enfin à propos de notre II^e Observation sur les raisons qui nous incitent à considérer comme primitive la mélanoblastose méningée que nous avons observée, malgré l'absence d'un examen anatomique aussi complet qu'il eût été désirable ; nous pensons que cette

observation doit prendre place dans le cadre des tumeurs mélaniques primitives des méninges.

Une revue générale des études qui ont été publiées sur les tumeurs mélaniques primitives du système nerveux central nous amène donc à éliminer certaines observations qui nous paraissent trop peu démonstratives. En ne conservant que celles dont la nature primitive est certaine, ou tout au moins très probable, on voit que leur nombre est assez limité, une trentaine environ.

On peut, avec Bjorneboe, les classer en plusieurs groupes :

1° Celles qui sont exclusivement localisées à la méninge molle ;

2° Celles qui intéressent à la fois les méninges et la substance nerveuse ;

3° Celles qui sont localisées uniquement à la substance nerveuse ;

4° Celles qui sont localisées à la dure-mère.

C'est une division en réalité assez artificielle, car il est bien exceptionnel qu'un mélanome méningé n'intéresse pas en quelque point la substance nerveuse ou qu'un processus tumoral localisé à la substance nerveuse ne déborde pas sur les méninges molles. Par contre, une distinction préliminaire peut être établie entre :

Les tumeurs à localisation *crânienne* (méningée ou encéphalique), ce sont de beaucoup les plus fréquentes.

Les tumeurs à localisation *rachidienne* (méningée ou médullaire), ne groupant qu'un petit nombre de cas.

C'est en nous basant sur cette distinction que nous aborderons l'étude clinique des mélanomes du système nerveux central.

CHAPITRE II

ÉTUDE CLINIQUE

Il est impossible de schématiser en un tableau unique l'aspect clinique des tumeurs mélaniques du système nerveux central. La localisation, l'étendue du processus tumoral, les complications locales qu'il détermine (hémorragies), sont tellement variables d'un malade à l'autre qu'elles impriment à chaque cas une physionomie particulière.

Il est vrai que bien des observations font preuve d'une discrétion extrême en ce qui concerne les signes cliniques ; celles qui sont plus détaillées insistent sur les difficultés du diagnostic pendant la vie, sur l'absence de caractères distinctifs. Le plus souvent, on n'a fait que soulever l'hypothèse d'une tumeur cérébrale impossible à localiser, ou encore on a pensé à une méningite, à une hémorragie méningée, ou à une encéphalite, à un processus inflammatoire ou néoplasique diffus intéressant les méninges et l'écorce.

Nous allons tâcher, en reprenant un à un les principaux symptômes des néoformations du névraxe, de mettre en valeur ceux qui ont été trouvés de la manière la plus constante au cours de l'évolution des tumeurs mélaniques.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Age. — La plupart des observations concernent des individus *jeunes*, entre 20 et 45 ans ; seuls quelques cas font exception (homme de 71 ans dans le cas de SCHMID ; femme de 67 ans dans celui de HIRSCHBERG ; femme de 71 ans pour le cas de DE BLASI). Par contre, plusieurs observations relatent des tumeurs mélaniques survenues chez l'adolescent, chez l'enfant et même chez le nourrisson (16 ans dans le cas de FARNELL et GLOBUS ; 14 ans dans celui de ROKITANSKY ; 12 dans celui de DIECKMANN ; 9 mois dans celui de BERBLINGER ; quelques jours dans celui de GRAHL).

Sexe. — Le sexe masculin est de beaucoup le plus souvent atteint. Omodei-Zorini indique 10 cas chez l'homme pour 2 chez la femme. En tenant compte des observations plus récentes, on trouve une proportion de deux tiers des cas chez l'homme et un tiers chez la femme.

Rôle du traumatisme. — C'est une notion maintenant bien établie, en ce qui concerne les tumeurs cutanées, que le traumatisme ou les causes d'irritation minimales mais répétées (frottement, grattage), sont capables de déterminer l'évolution maligne des amas pigmentaires de la peau les plus bénins à l'origine. Peut-être cette notion mérite-t-elle d'être étendue aux néoformations pigmentées qui prennent naissance dans le système nerveux central.

Plusieurs auteurs ont déjà attiré l'attention sur ce point ; dans leur présentation à la Société de Neurologie du cas qui constitue notre deuxième observation, MM. GARCIN, BERTRAND, THEVENARD et SCHWOB font remarquer « l'influence éventuelle, dans le développement de l'affection que nous avons décrite, du traumatisme répété. Notre malade, metteur au point dans une usine d'automobiles, avait mené ses voitures pendant toute l'année précédente

« sur des routes défoncées, à une allure volontairement et « exceptionnellement rapide ».

Dans l'observation de SCHOPPER, la malade avait fait peu avant le début des troubles cérébraux, une chute sur la tête suivie de perte de connaissance.

TUMEURS INTRACRANIENNES

Le mode de début est extrêmement variable d'un sujet à l'autre : c'est en général une *céphalée* tenace, rebelle aux thérapeutiques usuelles, qui marque l'apparition de la maladie, *céphalée* généralisée ou présentant une localisation prédominante : occipitale, frontale, temporale ; d'autres fois, des *vertiges*, ou des *étourdissements*, ou encore des crises d'*épilepsie* généralisée ou Bravais-Jacksonienne (Obs. II) ; parfois l'affection s'est initialement révélée par une *hémiplégie* ou une *monoplégie* qui a pu être précédée d'un petit ictus (Minelli, Baumecker, Hesse). Parfois ce sont des *troubles mentaux* qui ont motivé le premier examen (LUA). Chez l'enfant, l'attention a été attirée par le volume anormal de la tête (Berblinger).

En somme, rien dans ces symptômes de début ne distingue les tumeurs mélaniques de la plupart des autres tumeurs cérébrales. Ce qui est peut-être un peu plus particulier, dans le cas qui nous occupe, c'est la *rapidité de l'évolution*, le faible intervalle (quelques semaines, parfois seulement quelques jours) qui sépare l'apparition des tout premiers signes et le moment où, inquiété à juste titre par l'aggravation rapide de son état, le malade se soumet à un premier examen.

Des tableaux cliniques très divers peuvent être alors observés :

La céphalée est le plus constant de tous les symptômes. En général, d'apparition précoce, elle ne cède guère au

cours de l'évolution. Assez rarement elle affecte un caractère intermittent (Foot) ; elle reste d'ordinaire rebelle à toute thérapeutique, s'exagère progressivement et frappe le malade par son intensité, son caractère excruciant. Elle augmente sous l'action d'efforts souvent minimes comme la parole. Elle est parfois généralisée, parfois affecte une localisation spéciale, occipitale, frontale ou autre, en rapport avec le siège de la tumeur.

La céphalée peut faire défaut complètement pendant toute l'évolution ; c'est le cas de l'observation II que nous rapportons, dans laquelle ce symptôme ne fut jamais accusé par le malade. Mais il est mentionné dans presque tous les autres cas recueillis dans la littérature.

A la céphalée s'associent souvent des *vomissements*, en fusée, qui vont se répétant, des *sensations vertigineuses*, des *étourdissements*. Parfois le malade accuse lui-même des *troubles de la vue* : amblyopie, baisse de l'acuité visuelle.

La *torpeur intellectuelle* est signalée dans plusieurs observations. C'est parfois un symptôme précoce, d'autres fois il n'apparaît qu'au cours de l'évolution ou dans la phase terminale. Le malade de Farnell et Globus était plongé dans une somnolence continue, dont on pouvait le faire sortir momentanément, et était un peu obnubilé. Dans notre observation II, la torpeur s'installa deux mois après l'apparition des premiers signes, et s'accompagna d'autres troubles psychiques. A la torpeur, à l'obnubilation, peut se joindre un certain degré de *désorientation* dans le temps et dans l'espace, qui atteint parfois des proportions considérables.

Les *troubles psychiques* prennent, dans certains cas, une importance extrême pouvant réaliser une véritable démence. Dans notre observation II, le malade avait noté dès le début de sa maladie, que son caractère était devenu inquiet et

irritable ; plus tard, il présenta un affaiblissement global de ses facultés psychiques, du négativisme. Le malade de l'observation I de Foot et Zeek était atteint « d'une sorte de délire avec irritabilité croissante » et de troubles confusionnels. Celui de Lua avait été trouvé errant dans la rue, incapable de donner un renseignement sur ses occupations ; il avait un facies stupide, sans expression, ne répondait pas et riait bêtement quand on l'interrogeait.

Dans quelques cas enfin, le malade a été vu pour la première fois dans le *coma*, coma ayant débuté peu après l'installation des premiers symptômes (observation II de Foot et Zeek), ou beaucoup plus rapidement encore, dans le cas de Kiel, où, par ses caractères, le début rappelle beaucoup celui d'un ictus apoplectique.

Certains malades présentaient de l'*hyperthermie* (cas de Farnell et Globus, I et II de Foot et Zeek, de Schopper).

Les signes neurologiques que l'interrogatoire et l'examen systématique mettent en évidence sont eux aussi d'une variabilité extrême.

Tantôt en effet, par leur groupement, ils constituent une forte présomption en faveur d'une *lésion en foyer* et justifient les indications d'une intervention chirurgicale ; plus souvent, leur caractère *diffus* fait davantage penser à une encéphalite, à une méningite. Ces différentes modalités s'expliquent aisément quand on considère les caractères anatomiques très divers trouvés à l'autopsie.

Ainsi dans l'observation de MINELLI, la constitution progressive d'une hémiplegie gauche, débutant par le membre supérieur et s'étendant ensuite au membre inférieur, accompagnée de secousses cloniques et de signes d'hypertension intra-cranienne, fait penser à une tumeur de l'hémisphère cérébral droit et pratiquer une trépanation ; dans

l'observation de BAUMECKER, la malade accuse d'abord des tiraillements et des fourmillements dans le membre supérieur droit ; puis s'installe une paralysie flasque de ce membre avec exagération des réflexes périosto-tendineux et des troubles de la parole. En raison de la céphalée intense et de la stase papillaire coexistantes, on pose le diagnostic de tumeur de la région rolandique gauche et on décide d'intervenir.

Mais dans la plupart des autres observations, le diagnostic clinique est beaucoup plus hésitant. Si l'on soupçonne parfois une tumeur cérébrale, on reste indécis quant à sa localisation précise. Souvent on est bien plus incliné à penser à une affection diffuse du névraxe ou de ses enveloppes.

Ainsi chez le malade suivi par le M. le Dr GARCIN et dont nous rapportons l'histoire (Obs. II), l'évolution des symptômes, le résultat des examens complémentaires, orientaient vers le diagnostic de tumeur cérébrale ; on avait tendance à localiser cette tumeur dans la région pariéto-temporale gauche, en raison de l'existence de crises convulsives localisées dans le membre inférieur droit, suivies plus tard de la constitution d'une hémiplegie droite, d'aphasie sensorielle ; par la suite apparut un syndrome hyperalgique dans la moitié droite du corps d'une exceptionnelle intensité, puis du nystagmus oculaire, et devant la rapide aggravation des symptômes, on fut amené à intervenir sans pouvoir poser un diagnostic topographique absolument certain.

Le malade de FARNELL et GLOBUS présentait, outre de la céphalée et des troubles psychiques, une parésie faciale droite, un clonus du pied bilatéral ; plus tard un fin tremblement du bras gauche, des troubles de la parole, une ophtalmoplégie complète de l'œil droit.

Dans de nombreuses autres observations (FOOT et ZEEK, HESSE, MATZDORFF, BJORNEBOE, OMODEI-ZORINI) nous trouvons signalés côte à côte les symptômes les plus divers témoignant d'une diffusion extrême du processus pathologique : monoplégie, troubles sensitifs, troubles sphinctériens, paralysies oculaires, signe de Babinski, abolition ou exagération des réflexes, nystagmus, vertiges, troubles auditifs, sans que la plupart du temps le groupement de ces symptômes ait pu permettre de conclure à une lésion en foyer. Dans l'observation de Matzdorff, une des plus typiques à ce point de vue, l'association de signes de polynévrite et d'atteinte des nerfs craniens témoignait d'un processus particulièrement diffus.

Aussi ne faut-il pas s'étonner que bien souvent l'hypothèse de tumeur cérébrale ait été seulement soulevée sans qu'on s'arrêtât à ce diagnostic, et qu'on ait été beaucoup plus attiré vers celle d'une infection diffuse du névraxe ou des méninges. D'ailleurs, l'association plusieurs fois signalée de *signes méningés* venait renforcer cette dernière hypothèse. Dans le cas de BAILEY, on notait de la raideur de la nuque, les signes de Kernig et de Brudzinski étaient présents ; de même dans celui de LUA, dans celui de SCHOPPER. Si l'on ajoute à cela que chez plusieurs de ces malades, la température était élevée, on conçoit aisément que l'hypothèse d'une méningite ou d'une atteinte infectieuse du névraxe ait paru beaucoup plus vraisemblable que celle d'une néoformation.

Les examens complémentaires ne sont pas toujours capables d'apporter une solution à ce problème.

L'examen du fond d'œil donne des résultats très discordants.

Dans quelques cas, il existait une *stase papillaire* très

nette (Bjorneboe, Baumecker) ou bien, comme dans l'observation de Minelli, les bords de la papille étaient très flous et les veines très dilatées.

Mais souvent le fond d'œil ne présente aucune anomalie : tels les cas de Bailey, de Lua, l'obs. I de Foot et Zeek ; tel le cas rapporté dans notre observation II où l'hypothèse de plus en plus vraisemblable d'une tumeur cérébrale fit pratiquer des examens oculaires répétés qui restèrent toujours négatifs.

Parfois, (Obs. II de Foot et Zeek, Farnell et Globus), ce n'est qu'à la période terminale qu'on voit apparaître un gonflement de la papille.

C'est dire, par conséquent, que dans l'évolution de ces tumeurs mélaniques du système nerveux central l'examen oculaire ne donne que des renseignements très infidèles.

Le liquide céphalo-rachidien présente, lui aussi, des caractères assez inconstants.

Souvent *hypertendu* (Bailey, observations I et II de Foot et Zeek) il présente parfois une teinte anormale. La *xanthochromie*, signalée maintes fois à propos des tumeurs mélaniques secondaires du cerveau, est citée par Farnell et Globus qui insistent à juste titre sur son importance (participation possible du pigment mélanique dans cette anomalie de coloration). D'autres fois, le liquide céphalo-rachidien est franchement *sanglant* (Matzdorff, obs. I de Foot et Zeek), ou contient des globules rouges en abondance (Omodei-Zorini). Mais assez souvent aussi, le liquide reste parfaitement clair (Bailey, obs. II de Foot et Zeek, Garcin).

On a signalé parfois une *lymphocytose* (Foot et Zeek, Garcin) en général modérée, une élévation légère du taux de l'*albumine* (Garcin), une anomalie de la réaction du *benjoin colloïdal* (Garcin).

Des renseignements plus concluants pourraient être tirés

de la recherche du pigment et des cellules mélaniques dans le liquide céphalo-rachidien.

Cette recherche n'a jamais été tentée, à notre connaissance, pour tâcher de reconnaître la nature d'une tumeur cérébrale ou d'une affection méningo-encéphalique indéterminée. Bailey, Farnell et Globus, signalent que cet examen aurait pu, si l'on y avait pensé à temps, apporter un éclaircissement au problème, mais nulle part nous n'avons trouvé qu'on ait cherché à le pratiquer.

Nous avons nous-même essayé de le faire, dans des conditions qui ne présentaient évidemment aucun intérêt diagnostique, mais peut-être une application plus étendue de la méthode sera-t-elle susceptible de contribuer à un diagnostic particulièrement difficile.

Il s'agissait d'un malade hospitalisé dans le service de M. le Dr Clovis VINCENT, chez lequel avait été posé le diagnostic de tumeur de la fosse postérieure. L'intervention pratiquée par M. le Dr Marcel DAVID révéla une tumeur mélanique diffuse, diagnostic confirmé par l'examen histologique d'un fragment de la tumeur. Quelques jours après l'intervention, nous dûmes à l'obligeance de MM. VINCENT et DAVID de pouvoir prélever une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien et d'en faire l'examen. Ce liquide était d'aspect xanthochromique, fait bien naturel dans la circonstance, et renfermait une importante quantité de globules rouges et de débris cellulaires de toutes natures. Sur le culot de centrifugation, étalé sur lame et fixé à l'alcool-éther, nous avons pratiqué une imprégnation argentique selon la technique de P. Masson que nous avons rappelée à propos des examens histologiques, complétée par une coloration de fond banale (hématéine-éosine, bleu de thionine). Nous avons pu constater, en de nombreux endroits, des amas et des granulations noirs qui présentaient tous les

caractères du pigment mélanique, tel qu'il apparaît sur les coupes de tumeurs convenablement traitées. Tantôt ce pigment paraissait à l'état libre, tantôt les grains étaient inclus dans un corps cellulaire difficile à identifier, en raison des altérations cytologiques importantes, mais qui appartenait selon toute probabilité à un élément phagocytaire.

Sans doute, nous le répétons, il ne s'agit là que d'un examen fait dans des conditions très spéciales ; on peut admettre que la tumeur mélanique, fragmentée au cours de l'intervention, a libéré une quantité plus ou moins importante de pigment qui s'est répandu dans le liquide céphalo-rachidien et a été en partie phagocyté par des cellules appropriées. Mais des fragmentations analogues ne se produisent-elles pas spontanément, à l'occasion des petites hémorragies dont les examens anatomiques de tumeurs mélaniques nous montrent la fréquence ? N'a-t-on pas trouvé des cellules néoplasiques dans le liquide céphalo-rachidien chez des malades porteurs de tumeurs cérébrales d'autres natures ? Il nous semble donc raisonnable d'admettre que cette méthode, appliquée dans certains cas difficiles, pourra apporter quelque lumière dans la discussion d'un diagnostic dont les bases sont actuellement singulièrement fragiles.

L'évolution de ces tumeurs mélaniques frappe en général par sa *rapidité*. Dans la plupart des observations, la mort est survenue dans un délai de six semaines à deux mois après l'apparition des tout premiers symptômes. Rarement l'évolution excède six mois (Hesse, Bailey, Lua, Schopper). Souvent elle est, au contraire beaucoup plus rapide et l'affection évolue comme une véritable *tumeur cérébrale aiguë*. Tel le cas de Kiel dans lequel le malade se couche un soir très déprimé, présente des troubles nerveux vagues, tombe sans connaissance, est amené à l'hôpital et meurt en quelques heures sans qu'on ait pu poser un dia-

gnostic précis. Chez le malade de notre II^e observation, l'aggravation et la modification rapides des symptômes font penser à une extension accélérée de la tumeur.

Les malades meurent souvent dans le coma et l'hyperthermie. Souvent des *complications respiratoires* (pneumonie, broncho-pneumonie) vérifiées à l'autopsie paraissent avoir été la cause immédiate de la mort.

Parmi les *complications* qui peuvent accélérer l'évolution de ces tumeurs, les *hémorragies* semblent les plus fréquentes. Il est banal de constater des foyers hémorragiques sur les pièces d'autopsie, et la vascularisation souvent importante des tumeurs les explique aisément. Dans plusieurs observations, la ponction lombaire a ramené un liquide sanglant sans qu'on ait pu incriminer la piquûre d'un vaisseau. Sans doute, ces hémorragies expliquent-elles en partie les aggravations subites qu'on observe au cours de l'évolution, l'apparition rapide de nouveaux symptômes. M. le Professeur GUILLAIN a insisté sur les dangers que peut présenter la ponction lombaire chez ces malades, en provoquant, par les modifications de pression qu'elle détermine, la formation de foyers d'hémorragie. Aussi ne doit-on la pratiquer qu'avec prudence et en s'abstenant de soustractions trop importantes de liquide.

L'apparition de *métastases* paraît très *exceptionnelle*. Omodei-Zorini avait déjà attiré l'attention sur ce fait, et dans les observations rapportées depuis la publication de son mémoire on ne les trouve que rarement signalées. D'ailleurs le fait même qu'il existe dans d'autres organes des nodules tumoraux serait, pour certains auteurs, un argument sérieux contre la nature primitive de la tumeur cérébrale ou méningée. Dans l'observation de BAUMECKER, il existait un nodule mélanique dans le poumon et un dans la surrénale. Dans l'observation II de FOOT et ZEEK, on a trou-

vé de nombreux petits nodules disséminés dans les poumons et un ganglion trachéo-bronchique suspect.

Mais ces deux observations ne nous paraissent justement pas absolument convaincantes quant au caractère primitif de la localisation cérébrale. Aussi pouvons-nous conclure que dans les tumeurs mélaniques primitives cérébro-méningées les métastases à d'autres organes sont l'exception.

TUMEURS INTRA-RACHIDIENNES

Dans quelques observations, les mélanomes des méninges spinales sont associés à des formations néoplasiques de même nature siégeant sur les méninges cérébrales et l'encéphale, ajoutant, par les signes qu'ils déterminent, à la confusion du tableau clinique.

Dans d'autres cas, au contraire, la tumeur rachidienne est unique, ou tout au moins les symptômes qu'elle provoque sont nettement prédominants, et le tableau est alors celui d'une tumeur médullaire tout à fait banale.

Dans le cas d'ESSER le début s'était manifesté par des douleurs névralgiques dans les membres supérieurs et la partie haute du thorax exagérées par les mouvements, la toux, les éternuements. Puis apparut une paraplégie flasque avec abolition des réflexes, signe de Babinski bilatéral, troubles sphinctériens, troubles sensitifs à limite supérieure nette. L'intervention permit de trouver une tumeur mélanique intra-durale, siégeant au niveau des première et deuxième vertèbres dorsales, qui ne put être extirpée complètement. De même, dans les observations de HIRSCHBERG, de BOIT, de SCHMID, de DE BLASI, les symptômes sont conformes à la description classique des compressions médullaires. Le seul point un peu particulier est, dans l'observation de Schmid, l'existence d'une réaction cellulaire im-

portante du liquide céphalo-rachidien : 63 éléments mononucléés par millimètre cube. C'est seulement à l'intervention ou à l'autopsie que la nature de la tumeur peut être reconnue. Contrairement à ce qui se passe pour les tumeurs mélaniques intra-craniennes, l'évolution n'est pas ici spécialement rapide : dans tous les cas rapportés, elle a duré plusieurs mois, 15 mois dans l'observation de Boit.

DIAGNOSTIC.

Mis à part les cas strictement localisés à la moelle ou aux méninges rachidiennes, le diagnostic clinique des tumeurs mélaniques du système nerveux central reste donc extrêmement difficile. Lorsqu'on soupçonne l'existence d'une tumeur intra-cranienne, il est toujours difficile d'en faire la preuve et presque toujours quelques symptômes anormaux font hésiter sur sa localisation probable. La chose est aisée à comprendre quand on considère, à l'autopsie, le caractère en général extraordinairement diffus des lésions constatées.

Aussi, bien souvent, est-ce à une *méningite*, à une *encéphalite*, à quelqu'une de ces infections encore mal connues du névraxe que l'on est tenté de penser ; les diverses observations rapportées sont remplies de ces tâtonnements inévitables du diagnostic, et c'est souvent par élimination, par suite de la négativité des épreuves complémentaires, qu'on finit par s'arrêter à l'hypothèse probable d'une tumeur cérébrale. Encore est-on le plus souvent bien embarrassé pour fixer son siège.

Dans la discussion de ce diagnostic, des bases certaines nous font encore défaut. Peut-être devrait-on penser plus souvent aux tumeurs mélaniques lorsqu'une analyse minutieuse des symptômes évoque l'idée d'une de ces formations néoplasiques diffuses dont les mélanomes, d'ailleurs,

sont loin de constituer l'unique variété. Peut-être alors, un examen systématique du liquide céphalo-rachidien et la recherche du pigment mélanique seraient-ils susceptibles d'apporter quelque éclaircissement à un problème resté jusqu'ici insoluble.

CHAPITRE III

ÉTUDE ANATOMIQUE

La variété infinie des symptômes observés au cours de l'évolution des tumeurs mélaniques du système nerveux central, la diversité extrême des groupements qu'ils réalisent, se conçoivent aisément lorsqu'on étudie les caractères anatomiques et histologiques de ces tumeurs. Ici encore, il est difficile de donner une description d'ensemble, un schéma qui s'applique indifféremment à tous les cas. Tâchons néanmoins, en reprenant une à une les descriptions anatomiques qui ont été publiées, d'en dégager les caractères essentiels.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

A la lecture des protocoles d'autopsie, on voit que les mélanomes du système nerveux central se présentent sous deux aspects primordiaux :

Tantôt il s'agit de *lésions diffuses* ou tout au moins disséminées à une partie importante de l'axe cérébro-spinal, ou de l'encéphale seul, ou de la moelle seule.

Tantôt, le fait est plus rare, il s'agit de formations *circoscrites* siégeant dans le cerveau, la moelle ou les méninges.

1° *Mélanomes diffus ou disséminés.*

Ce sont ceux dont les observations sont les plus nombreuses. Déjà la description initiale de VIRCHOW concerne « une mélanose diffuse de l'arachnoïde » ; ce caractère se trouve signalé dans un grand nombre des observations qui ont été publiées par la suite.

Les pièces anatomiques de notre II^e Observation en fournissent un exemple très démonstratif, et l'on peut s'en rendre compte en consultant les photographies dont nous donnons la reproduction. A première vue, on peut avoir l'impression d'une hémorragie méningée, tant les lésions sont diffuses. On voit que la totalité de la surface cérébrale est occupée par des zones d'un brun noirâtre, plus ou moins foncées suivant les régions considérées, sans limites nettes et se confondant insensiblement avec les régions de l'écorce qui semblent avoir conservé leur coloration habituelle. La base du cerveau est également atteinte, de même que le cer-velet, le tronc cérébral, et des coulées brunâtres s'observent aussi le long de la moelle épinière. Dans certaines observations on voit que cette mélanose se continue sur les gaines des nerfs craniens et rachidiens, les accompagnant parfois jusqu'à leurs orifices d'émergence (VIRCHOW, FARNELL et GLOBUS, ROKITANSKY, THOREL, STOERCK, SCHOPPER, HESSE).

Parfois les lésions macroscopiques présentent un caractère moins diffus : on les voit alors siéger à la surface de l'écorce cérébrale sous forme de taches espacées de taille variable. On en a même décrit une disposition symétrique (GRAHL). D'autres fois encore, la mélanose intéresse avec prédilection la base du cerveau, la coloration noire recouvre le bulbe, la protubérance, les pédoncules, se prolonge dans les scissures avoisinantes et le long des nerfs craniens (SCHOPPER).

Lorsqu'on pratique des coupes perpendiculaires à la surface du névraxe, on se rend compte que la coloration est due à l'infiltration mélanique des méninges molles. Leur épaisseur n'est, quelquefois, pas notablement augmentée, mais le plus souvent elles sont le siège d'un épaississement apparent qui, dans les territoires où il est le plus accentué, réalise une compression locale de l'écorce sous-jacente.

En général, la coloration particulière des méninges intéresse également les replis qu'elles forment dans les scissures et les sillons de l'écorce. On peut cependant constater comme dans notre observation II, l'intégrité relative du fond de ces sillons.

L'écorce cérébrale est souvent envahie par le processus mélanique. On voit alors la coloration brunâtre se prolonger, sur les coupes, dans la substance grise, alors que, le plus souvent, la substance blanche des hémisphères reste épargnée. Dans notre cas il existait également une infiltration du pulvinar intéressant sa portion immédiatement sous-méningée jusqu'à une profondeur de 3 à 4 millimètres.

Dans d'autres cas, la substance cérébrale est complètement indemne, du moins en apparence, et tout le processus paraît se localiser aux méninges molles.

Parfois, à côté de cette infiltration mélanique diffuse, ou tout au moins disséminée des méninges et de la substance corticale, il existe de petits foyers nodulaires plus circonscrits siégeant dans les méninges elles-mêmes ou dans la substance nerveuse. C'est ainsi que SCHOPPER, à côté d'une mélanose diffuse intéressant principalement les méninges molles de la base et celles de la moelle épinière, décrit de petits amas pigmentés accompagnant, en chapelet, le trajet des vaisseaux cérébraux ; sur les deux faces de la moelle, il existe des formations plus volumineuses et la

coupe du cervelet montre également une petite tumeur noire. LUA décrit aussi de petits foyers pigmentés dans la région hypothalamique et dans la protubérance. Dans le cas de BERBLINGER, il existait des foyers mélaniques en divers points du cerveau, du cervelet et de la protubérance ; dans celui de HESSE, on a trouvé un petit nodule aplati sur le plancher du ventricule latéral gauche et deux tumeurs, l'une de la grosseur d'un pois, l'autre de celle d'un haricot, pénétrant dans la moelle épinière. BAILEY, dans son observation, signale une tumeur de 3 cm. environ de longueur, qui s'est révélée à la coupe de l'hémisphère cérébelleux gauche.

Des formations kystiques sont également signalées dans certaines observations. Dans celle de FARNELL et GLOBUS, on voit que les méninges épaissies forment dans la région de la grande citerne une large expansion kystique remplie d'un épais liquide brunâtre. Dans le cas de LUA, un kyste de la grosseur d'une petite noix, contenant un liquide trouble, comprime l'hémisphère cérébelleux droit ; on a l'impression, dit l'auteur, que ce kyste est formé par une modification des méninges molles.

De tout un ensemble d'observations — les plus nombreuses — se dégage donc la notion d'un processus néoplasique extrêmement diffus qui atteint électivement les méninges molles cérébrales et rachidiennes et envahit les formations qui leur sont associées : prolongements des méninges dans les sillons corticaux, gaines périnerveuses, enfin plexus choroïdes. Par contre, dans toutes ces observations, lorsque le processus mélanique intéresse la substance nerveuse, soit sous forme d'une infiltration diffuse de la substance grise (Obs. II), soit sous forme de nodules tumoraux circonscrits, le fait est considéré par tous les auteurs comme secondaire à l'envahissement méningé.

2° *Mélanomes circonscrits.*

En opposition avec ces constatations, il est des cas où les mélanomes du système nerveux central se présentent sous forme de tumeurs circonscrites. Les observations en sont moins nombreuses ; la plupart ont trait à des tumeurs rachidiennes ; certaines d'ailleurs, publiées comme tumeurs primitives ne possèdent pas cette particularité d'une manière tout à fait indiscutable.

Certaines de ces formations circonscrites ont un siège et une origine méningés de toute évidence. Tel sans doute le cas d'OMODEI-ZORINI dans lequel l'autopsie a révélé l'existence d'une masse à peu près sphérique, de 3 cm. environ de diamètre, logée entre le cervelet et le bulbe et comprimant le IV^e ventricule. L'arachnoïde passait en pont sur cette néoformation, alors que la pie-mère lui formait une véritable capsule, l'isolant de la substance nerveuse. A la coupe, cette tumeur présentait une coloration qui variait du gris brunâtre au noir intense, le centre étant la partie la plus foncée et présentant en même temps la consistance la moins ferme.

Dans le cas de BOESCH, il s'agit d'une tumeur circonscrite du volume d'un œuf de poule, siégeant sur le bulbe et sur le cervelet.

Dans l'observation d'ESSER est rapporté un cas de tumeur circonscrite des méninges molles intéressant cette fois les méninges rachidiennes et déterminant une compression médullaire au niveau des I^{re} et II^e vertèbres dorsales. Cette tumeur fit d'ailleurs l'objet d'une intervention et ne put être séparée complètement des méninges adjacentes. Nous en rapprocherons le cas de SAILER (tumeur du renflement lombaire et de la queue de cheval).

D'autres observations — nous en avons relevé deux dans.

la littérature, celle de BOIT et celle de LINDBOM — concernant des formations mélaniques limitées siégeant non plus dans les méninges molles mais dans la dure-mère. Dans l'observation de Boit notamment, il existait deux tumeurs circonscrites, strictement localisées à la portion dorsale de la dure-mère rachidienne, sans aucune participation de la pie-mère ni de la substance médullaire qui était simplement comprimée.

Un autre groupe de tumeurs circonscrites a son siège dans la substance cérébrale elle-même. Nous ferons remarquer tout de suite que plusieurs observations appartenant à ce groupe n'échappent pas à toute critique. Ainsi BAUMECKER décrit une volumineuse tumeur de l'hémisphère cérébral gauche, affleurant à peine l'écorce, accompagnée de nodules mélaniques plus petits occupant différents points de la substance nerveuse. Mais la coexistence de nodules tumoraux du poumon et de la surrénale fait élever quelque doute sur le caractère primitif de la localisation cérébrale. De même l'observation II de FOOT et ZEEK fait mention de deux nodules mélaniques de l'hémisphère droit et de plusieurs nodules à l'intérieur des poumons.

Par contre, dans le cas de MINELLI, il existait une grosse tumeur circonscrite de l'hémisphère droit, occupant le centre ovale, traversant la substance grise et venant se faire jour à la face externe du cerveau, sans que l'autopsie ait révélé dans l'organisme d'autres formations anormales. BJORNEBOE décrit aussi une coloration noire localisée des méninges molles correspondant au développement en profondeur, dans l'hémisphère gauche, d'une tumeur noire de la grosseur d'un œuf de cane.

Nous rapprocherons de ces tumeurs circonscrites de la substance cérébrale celles qu'on peut voir se développer

dans la substance médullaire : tels les cas décrits par KOE-
LICHEN, par HIRSCHBERG, par DE BLASI, par SCHMID. Dans
plusieurs observations, la tumeur est ainsi strictement in-
tramédullaire, entourée par la substance nerveuse qu'elle
refoule, et on voit simplement sur la pie-mère de la région
correspondante quelques petites taches noires éparpillées
et bien délimitées.

On voit en définitive qu'à côté du type diffus, sûrement
le plus caractéristique, les mélanomes du système nerveux
peuvent se présenter comme des formations circonscrites.
Alors que dans le premier cas une origine méningée pa-
raît à peu près évidente, ici le point de départ exact du
processus néoplasique est plus discutable. Nous aurons
d'ailleurs l'occasion de revenir longuement sur cette ques-
tion qui fera l'objet d'un chapitre spécial.

HISTOLOGIE

La variété extrême que nous avons notée à propos des
caractères macroscopiques des mélanomes du système ner-
veux se retrouve dans les images histologiques réalisées
par ces tumeurs. Aussi bien ne peut-on, d'une observation
à l'autre, superposer les résultats de l'examen microsco-
pique. Il n'est pas davantage possible de décrire plusieurs
types histologiques correspondant aux diverses variétés
anatomiques, diffuses ou circonscrites. Un seul point reste
commun aux diverses observations, et constitue d'ailleurs
la caractéristique essentielle qui justifie leur appellation :
c'est la présence de *cellules pigmentées*, dont la forme, la
taille, le nombre peuvent varier, mais qui toutes sont char-
gées d'inclusions pigmentaires possédant les caractères
histochimiques de la mélanine, c'est-à-dire se colorant for-
tement en noir par les imprégnations argentiques en ré-

duisant les sels d'argent et donnant des résultats négatifs quand on les soumet aux réactions spécifiques du fer et des lipoides.

Cellules pigmentées.

Ces cellules pigmentées présentent des aspects assez divers. Dans les observations parues à l'époque où régnait, presque'incontestée, la théorie du Chromatophore de RIBBERT, les auteurs se sont efforcés de mettre en évidence, sur les préparations microscopiques, des aspects correspondant à l'image de la cellule ramifiée. C'est ainsi que nous trouvons décrit un aspect semblable dans l'observation d'ESSER, où les « chromatophores » voisinent avec des éléments de forme et de taille différentes. De même dans le cas de HIRSCHBERG, de même dans plusieurs autres observations.

Souvent, au contraire, cet aspect particulier fait défaut. Par contre, il est très fréquent de voir signaler un aspect fusiforme des cellules pigmentées. Elles étaient très nombreuses dans l'observation princeps de VIRCHOW, et cet auteur signalait l'analogie frappante des éléments pigmentés avec ceux d'un sarcome fusocellulaire. Dans les cas de BOIT, de HIRSCHBERG, de DIECKMANN, d'HEILMANN, de FARNELL et GLOBUS, il existait aussi de pareils éléments ; BAILEY signale également que sur les pièces provenant du cas qu'il rapporte, on trouvait, en certains points, une structure typique de celle d'un sarcome fusocellulaire.

Ailleurs, les cellules pigmentées ont une forme arrondie ou polygonale, sont déformées par tassement réciproque, et peuvent prendre une forme plus ou moins allongée sous l'influence de ce tassement. (STERNBERG, HESSE, BJORNEBOE, FARNELL et GLOBUS, BAILEY). Cet aspect était

nettement prédominant dans l'Observation II que nous rapportons, comme on peut le constater sur les reproductions photographiques que nous donnons.

Ces différents types de cellules pigmentées se rencontrent côte à côte dans de nombreuses observations, et plusieurs auteurs, comme Schopper, Farnell et Globus, Bailey insistent avec raison sur le polymorphisme extrême des éléments tumoraux.

Les inclusions pigmentaires de ces cellules réalisent elles-mêmes des aspects assez divers. Nous avons pu nous-même, sur des préparations traitées par des méthodes appropriées, mettre en évidence ces différents aspects. Tantôt, en effet, le pigment se présente sous forme d'une très fine poussière parsemant la totalité ou une partie seulement du corps protoplasmique, et un très fort grossissement est nécessaire pour distinguer ces grains extrêmement ténus. Tantôt les inclusions apparaissent comme des sphérules plus volumineuses, de dimensions souvent inégales ; on les voit apparaître dans le protoplasme en faisant varier la mise au point. D'autres fois encore, une tache noire, plus volumineuse, occupe une portion importante du corps cellulaire. Ailleurs, l'ensemble de la cellule est masqué par un amas considérable de pigment, qui empêche de distinguer tout détail plus fin de structure. Enfin il n'est pas rare de constater, au voisinage des éléments tumoraux, du pigment mélanique à l'état libre, sous forme de grains, de taches, d'amas dont les formes et les dimensions sont variables.

Ces éléments pigmentés sont le siège d'atypies et de monstruosité semblables à celles qu'on peut observer dans n'importe quelle tumeur maligne ; monstruosité nucléaires, noyau très volumineux et déformé, présence de deux ou plusieurs noyaux, figures atypiques de mitose, sont signa-

lés avec plus ou moins d'insistance dans les diverses observations.

Cellules non pigmentées.

A côté des cellules mélaniques entrant dans la constitution de la tumeur, on peut voir des éléments qui ne contiennent aucune inclusion pigmentaire. C'est à peu près le seul caractère qui les en différencie à vrai dire, car ils présentent par ailleurs des aspects sensiblement identiques. C'est ainsi que ces éléments non pigmentés peuvent avoir une forme en fuseau, ou arrondie, ou polygonale, un aspect épithélioïde, tout comme les cellules mélaniques, et seules les imprégnations spéciales sont capables de déterminer si tel élément cellulaire contient ou non du pigment.

Structure de la Tumeur.

Autant sont variés les types morphologiques des cellules tumorales, autant les types de structure qu'elles réalisent par leur agencement présentent des caractères divers dont il est impossible de distinguer des figures bien tranchées.

En certains points, lit-on dans plusieurs observations, la structure est absolument celle d'un *sarcome fusocellulaire*, avec des cellules allongées en fuseau et disposées en tourbillons, enserrant des vaisseaux et des grands lacs sanguins. Ces cellules allongées forment parfois de la réticuline (Bailey), parfois les réactions spécifiques mettent en évidence du collagène, notamment au voisinage des vaisseaux sanguins.

Ailleurs, par leur forme et leur ordination, les cellules tumorales réalisent des aspects très semblables à ceux d'un *sarcome alvéolaire* : on voit alors (Farnell et Globus), de

petits nids de cellules étroitement juxtaposées, de forme polyédrique quelque peu irrégulière, entourant souvent un petit vaisseau sanguin et disposées sur plusieurs rangées. Ces nids de cellules tumorales sont parfois entourés d'un stroma de type conjonctif.

Ailleurs encore, on remarque une disposition *en palissade* des éléments tumoraux ; ou bien, comme il est fréquent de le constater quand on examine les méninges infiltrées par le processus mélanique, les cellules tumorales forment de véritables nappes où voisinent les éléments les plus dissemblables, sans qu'on puisse reconnaître un type particulier de structure ni mettre en évidence une ordination quelconque de ces éléments.

Une des dispositions les plus particulières, et aussi une de celles que l'on trouve le plus souvent signalées, est la disposition *périvasculaire* des cellules de la tumeur. Il s'agit, en somme, d'un aspect très voisin de celui décrit par certains auteurs sous le nom de type alvéolaire (Farnell et Globus, Bailey), mais le fait que les cellules s'ordonnent en rangées concentriques autour d'un vaisseau sanguin est souvent signalé avec une insistance particulière.

Dans notre II^e observation, cette particularité est vraiment frappante, surtout lorsqu'on considère l'infiltration du processus mélanique dans la substance grise du cerveau. Un dessin que nous reproduisons montre cet aspect de la manière la plus nette à un fort grossissement. Partout, le processus tumoral est représenté par des boyaux cellulaires, que les hasards de la coupe intéressent sous des incidences diverses. Lorsque cette section est perpendiculaire au grand axe d'un boyau (fig. 11), on voit que son centre est occupé par un petit vaisseau, reconnaissable à sa mince paroi endothéliale doublée de quelques fibrilles conjonctives et aux globules rouges qui le remplissent ;

tout autour, sur plusieurs rangs (4 à 12), se disposent les cellules mélaniques qui, ici, ont une forme arrondie ou polygonale, plus ou moins modifiée par tassement réciproque. Par leurs caractères morphologiques, elles méritent plutôt l'épithète de cellules épithélioïdes.

Un aspect tout à fait analogue est décrit dans plusieurs observations, notamment celles de KIEL, dont les constatations sont tout à fait superposables à celles que nous avons faites, de MINELLI, de THOREL, d'OMODEI-ZORINI, de DIECKMANN. En somme, à part quelques rares observations (STERNBERG), cette disposition périvasculaire des éléments tumoraux a été signalée avec une prédominance plus ou moins grande dans presque tous les cas.

La dilatation des vaisseaux sanguins et la présence d'hémorragies plus ou moins importantes ont attiré l'attention de plusieurs observateurs (BOIT, LUA, OMODEI-ZORINI, MATZDORFF, BJORNEBOE). Nous avons vu le rôle que peut jouer ce processus dans l'évolution des tumeurs mélaniques et dans l'apparition rapide de nouveaux symptômes.

La présence de pigment mélanique dans les vaisseaux sanguins, soit sous forme de cellules chargées d'inclusions pigmentaires, soit sous forme d'amas libres de pigment, est un fait également signalé (Farnell et Globus, Baumecker). Ces cellules pigmentaires peuvent se trouver dans l'adventice ou dans la paroi propre du vaisseau ; parfois ce sont les cellules endothéliales elles-mêmes qui sont pigmentées ; parfois on trouve même des cellules mélaniques mélangées aux autres éléments sanguins dans la lumière du vaisseau (Farnell et Globus).

A côté des véritables cellules pigmentaires entrant dans la constitution de la tumeur, il est banal d'observer que de nombreux éléments de nature toute différente sont, au voisinage de la tumeur, remplis d'inclusions mélaniques qu'ils

ont très vraisemblablement *phagocytées*. Tels, dans la substance cérébrale, les éléments de la macroglie et de la microglie. Ce fait a été très bien mis en évidence par Farnell et Globus, et nous l'avons nous-même observé sur les coupes de notre II^e observation.

Il reste à signaler, enfin, que certaines parties des tumeurs mélaniques sont le siège de *nécrose* complète, rendant impossible ou très difficile toute étude de structure et toute identification d'éléments cellulaires (Omodei-Zorini, Boit, Hesse, Foot et Zeek, Bjorneboe).

*
**

Ainsi donc, l'étude histologique des mélanomes du système nerveux révèle un *polymorphisme* extrême des éléments cellulaires, une diversité considérable des types structuraux. Est-il possible de reconnaître, dans tel ou tel type anatomique, une prédominance de structure histologique ?

La chose est peu aisée.

a) Dans les *mélanomes diffus* ou *disséminés*, dont les lésions frappent électivement les *méninges molles*, on voit, effectivement, que la structure de ces *méninges* est profondément bouleversée. Dans notre observation II, dans celle de Farnell et Globus, dans mainte autre que nous pourrions citer, on voit que dans les *méninges molles épaissies* il est impossible de distinguer la *pie-mère* de l'*arachnoïde*. Quant au tissu *néoformé* qui a pris leur place, il se présente souvent — c'est le cas de notre observation — comme une *infiltration diffuse*, une *mosaïque* d'éléments pigmentés ou non, dans laquelle il est difficile de distinguer une *systématisation* plus précise. A peine remarque-t-on par endroits la *tendance* de ces éléments cellulaires à s'ordonner

autour des vaisseaux qui parcourent la pie-mère ou à se grouper en alvéoles (Lua). Ailleurs la disposition périvasculaire est plus nette dans les méninges (Heilmann, Matzdorff). Dans d'autres observations on a cherché à mettre en évidence une structure plus précise de la néoformation méningée ; c'est ainsi que Farnell et Globus décrivent, en certains points de leurs préparations, trois zones distinctes : une couche externe de cellules pigmentées, une deuxième zone qui rappelle l'aspect d'un méningiome bénin, une troisième zone où prédomine l'aspect alvéolaire. Mais les auteurs remarquent ensuite que cette architecture particulière ne se rencontre pas dans toute l'étendue des méninges molles et qu'ailleurs on note simplement un envahissement diffus par des cellules pigmentées, parfois enserrées dans les mailles d'un réseau de tissu conjonctif. De même, Thorel a observé entre des faisceaux de tissu conjonctif, des bandes de cellules pigmentées très diverses quant à leur forme, affectant par endroits une disposition périvasculaire. Ainsi la lecture des divers comptes rendus histologiques nous amène à conclure que les différents types de cellules tumorales et leurs différents modes de groupement peuvent se rencontrer côte à côte dans les méninges molles sans qu'il soit possible de dégager une unité d'aspect.

Dans les régions où ces mélanomes diffus envahissent la substance nerveuse, il est au contraire plus fréquent de noter que l'ordination périvasculaire est beaucoup plus nette. La pénétration dans l'écorce se fait le long des vaisseaux qui viennent de la pie-mère et si les éléments tumoraux font encore preuve d'un polymorphisme extrême, leur disposition concentrique autour d'un petit vaisseau sanguin est un fait qui a frappé maint observateur. Nous en donnons pour preuves les constatations faites par Thorel, par Farnell et Globus, par Kiel, par Dieckmann, par Matzdorff, par

Schopper, par Lua, par Foot et Zeek, et par nous-même (Obs. II).

b) Pour ce qui est des *tumeurs circonscrites*, il n'est pas rare non plus d'observer au sein de la masse tumorale les types de structure les plus divers.

Dans le cas d'Omodei-Zorini, il existe deux couches : l'une superficielle, à structure alvéolaire, peu pigmentée, l'autre centrale, dans laquelle hémorragies et nécrose empêchent de reconnaître une structure déterminée et où voisinent les formes les plus variées de cellules mélaniques. La tumeur décrite par Bjorneboe est formée de cellules mélaniques dont certaines sont disposées autour des vaisseaux, dont les autres ne font preuve d'aucune ordination particulière. Dans l'observation de Minelli, la structure est plus homogène et réalise presque partout l'aspect péri-vasculaire. De même dans celle de Baumecker. Un aspect analogue est trouvé par Hirschberg qui note cependant l'aspect bigarré du tissu tumoral et la grande diversité des éléments qui le forment. Nous retrouvons cette même diversité dans les descriptions de Esser, de Schmid ; dans l'observation de Boît, la richesse de plus en plus grande en tissu conjonctif à mesure qu'on va de la périphérie vers le centre de la tumeur, permet de lui distinguer plusieurs zones.

*
* *

De cette étude anatomique, on peut donc conclure à l'extrême diversité d'aspects des mélanomes du système nerveux central : diversité des aspects macroscopiques, diffus ou circonscrits — diversité des éléments cellulaires qui forment la tumeur — diversité des groupements structuraux qu'ils réalisent et qui coexistent côte à côte dans la plupart

des observations, — impossibilité d'attribuer un type histologique à tel ou tel aspect macroscopique.

Deux notions semblent toutefois se dégager de cette étude, car nous les avons trouvées signalées avec le maximum de fréquence :

Au point de vue *macroscopique*, la *diffusion* des lésions, leur tendance à se développer sans limites précises dans les méninges et la substance nerveuse, à ne réaliser que rarement des formations tumorales bien circonscrites ;

Au point de vue *histologique*, la tendance des éléments tumoraux à s'organiser concentriquement par rapport aux vaisseaux, à réaliser cette disposition *périvasculaire* déjà signalée depuis longtemps à propos d'autres tumeurs, et dont il est remarquable de noter la fréquence à propos des mélanomes du système nerveux central.

CHAPITRE IV

ORIGINE ET FORMATION DES TUMEURS PRIMITIVES

I. — LES MÉLANOMES A POINT DE DÉPART MÉNINGÉ.

Le développement d'une tumeur mélanique — ou mélanome — à partir des constituants normaux du système nerveux central ou de ses enveloppes est un point qui a été très diversement interprété. Longtemps la chose a été considérée comme impossible; nombre d'auteurs, comme BORST, considèrent que les tumeurs mélaniques se développent toujours à partir des tissus caractérisés par la présence de cellules pigmentées, c'est-à-dire la peau, la choroïde, et ne mentionnent pas le système nerveux central. D'autres, avec RIBBERT, ne nient pas absolument que l'existence de pareilles tumeurs soit possible, mais n'admettent pas la réalité incontestable des cas qu'ils relèvent dans la littérature. C'est également l'opinion de BONNET, qui dans sa thèse (1911), estime que les tumeurs mélaniques primitives du système nerveux sont très improbables.

C'est faire, à la vérité, bien peu de cas d'une série d'observations fort sérieuses, où le caractère primitif de la tumeur nerveuse a été minutieusement discuté. A la suite de la publication initiale de VIRCHOW, et antérieurement à l'époque où paraissent les travaux précités, nous trouvons

rapportés en effet, dans les Revues allemandes d'Anatomie Pathologique ou de Neurologie, des cas de tumeurs mélaniques à localisation méningée, cérébrale, ou médullaire, qui ont été analysées par leurs auteurs avec le plus grand soin et qui ont un caractère incontestablement primitif. STOERCK, en 1904, indique nettement que les tumeurs mélaniques peuvent avoir pour point de départ :

- La choroïde ;
- La peau et certaines muqueuses ;
- Les méninges molles.

Cette manière de voir est partagée par un certain nombre d'auteurs, et plusieurs, comme HIRSCHBERG, décrivent même des néoformations mélaniques ayant leur origine dans la substance nerveuse elle-même.

Depuis une douzaine d'années, les observations de tumeurs mélaniques du système nerveux se sont multipliées ; alors que jusqu'à cette époque elles avaient été publiées presque exclusivement par des auteurs allemands ou dans des Revues allemandes, des cas sont décrits en Amérique, en France, en Italie, de sorte qu'aujourd'hui nous pouvons compter dans la littérature médicale plus de trente cas de tumeurs mélaniques primitives du système nerveux central dont l'authenticité paraît bien établie. De plus, les travaux modernes sur la mélanine, les cellules pigmentaires, les tumeurs qui en dérivent, sont venus modifier complètement la manière de voir des anciens auteurs.

On ne peut donc refuser droit de cité dans la nosologie, à ces tumeurs pigmentées, rares peut-être, mais dont l'existence est incontestable, qui prennent naissance dans les constituants normaux du système nerveux central.

Mais quel est leur point de départ exact ? Quels liens les unissent aux autres tumeurs pigmentées de l'organisme ?

Dans quel groupe les classer ? Autant de questions dont les unes peuvent obtenir une réponse précise, dont les autres ne permettent que de soulever des hypothèses — hypothèses qui, toutefois, à la lumière de travaux récents, acquièrent un certain caractère de vraisemblance.

LES CELLULES PIGMENTÉES DES MÉNINGES

La présence de cellules pigmentées dans les méninges de l'homme normal est de connaissance relativement ancienne. Le mérite de leur description première semble revenir à MOHNIKE, médecin militaire dans les Indes Néerlandaises, qui en fit la recherche systématique chez les indigènes de Java et de Madura décédés de maladie ou accidentellement. Le résultat de ses recherches fut publié dans une revue médicale des Indes Néerlandaises et fit l'objet d'un compte rendu dans les Virchow'Archiv de 1859. « La coloration « noire, dit-il, que l'on voit à l'œil nu, est due à la présence « de grains noirs, grands et petits, éparpillés, et l'on est « frappé par leur présence surtout dans la partie supérieure « et moyenne du corps restiforme. Cette coloration se continue sur les faces latérales du bulbe, et dans la région « des pyramides on voit à peine çà et là quelques petits « points noirs. Cet aspect coloré se perd quand on descend « vers la moelle épinière, et sur le cervelet il est aussi à « peine visible. Au microscope, on voit ces petits points « noirs entre les faisceaux du tissu conjonctif qui se trouve « dans l'arachnoïde. A un plus fort grossissement, on constate qu'ils sont formés de la réunion de plusieurs cellules « pigmentées, de couleur brun foncé, très peu transparentes, d'un diamètre variant entre 0,008 et 0,006. Chaque « cellule a une limite moins foncée et plus transparente. On « ne distingue que très rarement les noyaux et les nucléoles. Par l'action de l'acide acétique concentré, la pa-

« roi cellulaire se dissout et son contenu se vide sous forme « de petits points noirs. »

Cette intéressante constatation de Mohnike fut confirmée par VALENTIN à la même époque, et par d'autres auteurs qui reconnurent la présence de cellules chargées de pigment mélanique dans les méninges d'individus normaux appartenant à différentes races. PICK identifie les « chromatophores » des leptoméniges à ceux de la peau et de la choroïde et leur assigne une même origine embryologique. OBERSTEINER, KOLICKER, RIBBERT, et bien d'autres avec eux, montrent que ces chromatophores se trouvent aussi dans l'adventice des vaisseaux qui, venant de la pie-mère, pénètrent à l'intérieur de la substance nerveuse.

Aujourd'hui la plupart des traités généraux d'Histologie signalent la présence de cellules mélaniques dans les méninges molles qui recouvrent la partie inférieure du bulbe et la partie supérieure de la moelle épinière. Dans le mémoire de FARNELL et GLOBUS, on trouve de belles microphotographies montrant ces chromatophores dans la pie-mère bulbaire et au voisinage des vaisseaux. Ces auteurs ont fait en outre des recherches sur le moment d'apparition des cellules pigmentées dans les méninges; alors qu'on a soutenu qu'elles n'apparaissent pas normalement chez l'homme avant l'âge de 9 ans, ils ont pu observer des chromatophores dans les méninges d'un enfant de 2 mois et même dans celles d'un fœtus de 5 mois 1/2.

Il existe donc à l'état normal des cellules mélaniques dans les méninges molles; c'est un fait bien établi par les constatations des auteurs les plus autorisés. Pourquoi, dès lors, refuser d'admettre que ces cellules peuvent donner naissance à des tumeurs primitives ?

C'est bien ce qui semble ressortir de l'analyse des observations qui ont été publiées, et une partie importante au

moins des tumeurs mélaniques primitives du système nerveux central paraît avoir une origine méningée.

Si nous passons en revue en effet les diverses observations que nous avons réunies, nous voyons que la plupart d'entre elles sont publiées sous le nom de « mélanosarcomatose primitive de la pie-mère », « mélanoblastose primitive des méninges molles », ou sous des dénominations analogues. Un examen plus attentif des comptes rendus anatomiques et histologiques confirme le fait.

Prenons par exemple notre observation II. Il est difficile d'admettre qu'un processus aussi diffus, généralisé à presque tout l'ensemble des enveloppes des centres nerveux, ait son origine autre part que dans les méninges. Nous voyons les méninges molles des hémisphères aussi bien à la convexité qu'à la base, celles du tronc cérébral, du cervelet et même de la moelle, offrir cette même teinte brun-noir sous forme de grandes taches confluentes, si bien qu'il est rare de trouver un point de la surface de l'encéphale qui soit complètement épargné. Nous voyons cette teinte brune suivre tous les replis de la pie-mère, gagner avec elle les sillons de l'écorce cérébrale, s'infiltrer dans tous les interstices. Les coupes histologiques confirment cette impression : quel que soit le point des méninges molles que l'on examine, on les voit partout remplies par des cellules tumorales pour la plupart pigmentées, qui déterminent un épaississement souvent important des membranes. Si la substance nerveuse est envahie, c'est toujours au voisinage des méninges. Lorsqu'une coupe intéresse un sillon de l'écorce, et l'arrivée d'un vaisseau dans la substance cérébrale, nous voyons une coulée de cellules mélaniques s'insinuer dans la gaine méningée et suivre le trajet de l'artère. Dans l'écorce, c'est encore autour des multiples petits vaisseaux sanguins que nous voyons se dis-

poser les gaines des cellules tumorales circonscrites par une mince membrane qui représente, selon toute vraisemblance, une expansion méningée. Par contre, nous ne trouvons nulle part de formation tumorale nodulaire qui, par sa situation, sa forme, sa taille, puisse être considérée comme une tumeur primitive dont le processus méningé représenterait la zone d'envahissement. Il nous semble donc que le terme de mélanome ou de mélanoblastome diffus des méninges molles s'applique tout à fait à ce cas.

Des exemples analogues peuvent être tirés des autres observations parues dans la littérature médicale.

Les constatations de KIEL sont à peu près exactement superposables aux nôtres. Comme nous cet auteur a trouvé une mélanose disséminée à presque toute l'étendue des méninges molles et des plexus choroïdes, avec des gaines de cellules mélaniques entourant les vaisseaux qui pénètrent dans l'écorce, sans qu'il existât nulle part de « tumeur » proprement dite. Nous en dirons autant de l'observation de LACKERBAUER, les photographies qui illustrent son article présentent des analogies frappantes avec notre cas. Dans le cas de FARNELL et GLOBUS, on voit un épaississement marqué et une coloration brun-noir des méninges, prédominant dans la région interpédonculaire, sur la protubérance, la face ventrale du bulbe et les segments cervicaux de la moelle épinière, précisément dans la région où, normalement, on trouve des cellules mélaniques dans l'épaisseur des méninges. Le processus envahit l'écorce et la masse cérébrale d'une façon seulement secondaire et fragmentaire, et suit les nerfs craniens le long des expansions méningées.

Ces quelques cas nous semblent particulièrement démonstratifs de la localisation primitivement méningée du processus néoplasique. Ce caractère apparaît en général avec une non moins grande évidence à la lecture de certaines

autres observations, notamment celles de OMODEI-ZORINI, de BAILEY, de FOOT et ZEEK (1), de HEILMANN, de HESSE, de LUA, de ROKITANSKY, de SCHOPPER, de STERNBERG, de STOERCK, de THOREL, de VIRCHOW. D'autres observations sont peut-être plus discutables ; nous aurons d'ailleurs l'occasion de reprendre leur étude.

*
**

L'histologie normale nous montre donc qu'il existe des cellules mélaniques dans les méninges molles. De nombreuses observations anatomiques nous enseignent qu'il existe des tumeurs mélaniques selon toute vraisemblance primitives, plus ou moins diffuses, dont le point de départ paraît être raisonnablement dans les méninges molles. Nous devons donc logiquement concevoir ces tumeurs comme nées de la prolifération des éléments pigmentés normaux des méninges, prolifération qui peut-être dans quelques cas rares (GRAHL) doit être considérée comme histologiquement bénigne, qui presque toujours au contraire possède la plupart des attributs de la malignité.

Mais si ces tumeurs méningées existent, quelle place occupent-elles dans le groupe général des tumeurs mélaniques ? Quels sont leurs liens, leurs analogies, avec les autres formations tumorales pigmentées de l'organisme ? Il semble que la lecture d'un certain nombre de travaux récents permet, dans quelque mesure, de saisir ou au moins d'entrevoir ces analogies. Ces travaux portent :

Sur la connaissance et la genèse des tumeurs pigmentaires cutanées ;

Sur l'origine embryologique des méninges ;

et nous allons nous efforcer d'en faire une analyse succincte.

LES TUMEURS PIGMENTAIRES CUTANÉES

La peau est le siège le plus fréquent des formations pigmentées anormales que l'on a l'occasion d'observer en clinique. Depuis longtemps on a reconnu celles qui sont histologiquement bénignes — les naevi pigmentaires — de celles qui sont douées d'une extension rapide et de capacités métastatiques. Les secondes dérivent le plus souvent des premières et la distinction entre naevus bénin et naevo-cancer se retrouve dans presque tous les traités.

Mais l'origine exacte des cellules qui constituent ces formations néoplasiques a donné lieu aux interprétations les plus diverses, et l'accord est loin d'être encore réalisé sur ce point. VIRCHOW avait déjà insisté sur l'infinie variété d'aspects que révèle l'étude histologique des cancers mélaniques à point de départ cutané ; certains ont une disposition alvéolaire, d'autres trabéculaire, certains sont formés de cellules polygonales n'élaborant pas de substance intercellulaire, d'autres par l'ordination de leurs cellules fusiformes et la formation de collagène présentent une ressemblance frappante avec les sarcomes fusocellulaires. Aussi pouvait-on conclure à la possibilité d'une double origine, épithéliale ou conjonctive, et affecter à la tumeur l'appellation de « mélanocarcinome » ou celle de « mélanosarcome » suivant le type histologique réalisé. Les travaux de RIBBERT (1897) demeurés célèbres consacrent au contraire l'unité des tumeurs mélaniques. Pour lui, ces tumeurs se développent exclusivement à partir des cellules spécialisées dans la production du pigment mélanique, les « chromatophores » ; il identifie ces éléments aux cellules naeviques et leur assigne une origine mésodermique. Cette théorie, qui a longtemps conservé les faveurs de nombreux auteurs, a été plus récem-

ment battue en brèche par différents travaux. MIESCHER ne reconnaît pas aux chromatophores de Ribbert les caractères des mélanoblastes vrais, et considère que leur pigmentation est le résultat de leur activité phagocytaire. Ce sont les cellules « tatouées » suivant l'expression de Masson, des mélanophores et non point des mélanoblastes. Dès lors, leur rôle dans la formation des tumeurs mélaniques devient singulièrement moins évident.

En parcourant les différents travaux dont elle a fait l'objet, on voit que l'origine de la cellule naevique est très diversement interprétée. Certains la considèrent comme un élément *mésenchymateux* : telle la conception de Von RECKLINGHAUSEN, de LUBARSCH, qui la fait dériver de l'endothélium lymphatique ; telle l'hypothèse d'une origine à partir de l'endothélium ou du périthélium des vaisseaux sanguins, soutenue par DEMIEVILLE, par PICK, par JADASSOHN. BOSTROM étend même cette théorie et, dans une hypothèse ingénieuse, considère que toutes les néoplasies ont leur point de départ dans l'endothélium ou le périthélium des vaisseaux sanguins.

Pour d'autres, au contraire, la nature *épithéliale* de la cellule naevique est beaucoup plus vraisemblable. UNNA et ses élèves furent les premiers défenseurs de cette théorie. Ils insistèrent sur les caractères qui rapprochent la cellule naevique de la cellule épithéliale, la cellule naevique étant probablement une cellule née de l'épithélium et ayant perdu une partie de ses caractères morphologiques. Unna explique la présence dans le derme des cellules naeviques par l'isolement de bourgeons épithéliaux métaplasiques, ayant perdu leurs connexions épidermiques, et crée pour désigner ce phénomène le terme d'« ABTROPFUNG ». DARIER soutient une théorie tout à fait analogue ; il décrit la « Ségrégation » des éléments épidermiques qui correspond à l'Ab-

tropfung de Unna, et insiste sur leur capacité métaplasique.

Est-ce à dire que tous les mélanomes cutanés sont d'origine épithéliale ? Non, sans doute, et si les naevi pigmentaires semblent représenter dans la majorité des cas l'origine de ces tumeurs, il existe d'autres formations pigmentées, connues sous le nom de naevus bleu, rapprochées par bien des auteurs de la tache mongolique, qui seraient formées de mélanoblastes d'origine dermique, donc mésenchymateuse. B. BLOCH, en utilisant la dopa-réaction, a confirmé le caractère de mélanoblaste vrai à assigner à ces cellules. La prolifération maligne du naevus bleu réalise le mélanome mésenchymateux malin de Darier.

Telles étaient, à peu près, et très brièvement résumées, les conceptions qui s'affrontaient quant à l'origine de la cellule naevique et des tumeurs mélaniques cutanées, quand parurent les premiers résultats d'une série de recherches remarquables poursuivies par P. MASSON.

S'appuyant sur des constatations vérifiées avec une très grande rigueur scientifique, cet auteur aboutit à la conception de *l'origine nerveuse* du naevus pigmentaire — hypothèse originale et singulièrement séduisante, particulièrement fertile en conséquences, en ce qui concerne la conception générale de la mélanogénèse et des tumeurs mélaniques. A vrai dire, comme Masson le fait lui-même très judicieusement remarquer, le mérite de cette conception revient à SOLDAN qui, en 1899, soulève l'hypothèse de l'origine nerveuse du naevus. Mais les recherches de Masson, entreprises avant qu'il eût pu prendre connaissance du travail de Soldan, apportent à cette théorie restée méconnue des arguments d'une valeur jusque là inégalée.

Masson rappelle d'abord les travaux de Bloch sur les cellules à pouvoir mélanogène ; appliquant sa méthode de la dopa-réaction à l'étude de l'épiderme, Bloch a montré que

les cellules ramifiées de la couche basale (cellules de Langerhans) sont fortement dopa-positives. Il arrive à la conclusion que, exception faite de la tache mongolique, seules les cellules épidermiques sont mélanogènes. Chaque cellule de la couche basale est un mélanoblaste en puissance « l'image de la cellule ramifiée (Langerhans) apparaît comme « le résultat de la fonction mélanogénétique et non pas « comme l'expression d'un état permanent ». Traitées par la méthode de la DOPA, les cellules naeviques se montrent aussi très fortement dopa-positives et par là Bloch les identifie aux mélanoblastes et pense démontrer l'origine épithéliale du naevus.

Masson admet tout d'abord cette hypothèse et par les phénomènes de ségrégation et de métaplasie explique la diversité des images histologiques ainsi que la présence de cellules naeviques en plein tissu conjonctif. Il considère comme des mélanophores, ou histiocytes pigmentés, les cellules « tatouées » de pigment que l'on observe dans la région du naevus et qui sont de lignée mésenchymateuse. Le naevus se trouve donc composé de mélanoblastes émigrés dans le derme, et de mélanophores qui, vraisemblablement, ont phagocyté un produit déterminé qu'ils sont incapables de former eux-mêmes.

Telle est la première conclusion à laquelle arrive Masson, mais elle lui paraît bientôt insuffisante. Il remarque d'abord que les cellules profondes du naevus ressemblent beaucoup plus à des cellules de Schwann qu'à des fibroblastes ; l'hypothèse d'une simple métaplasie Schwannienne des cellules naeviques lui paraît en désaccord avec la fréquence de cet aspect. Aussi est-il amené à modifier sensiblement sa conception première.

Masson fait d'abord une étude très complète du naevus tubéreux du cuir chevelu. A l'aide de méthodes de colora-

tion appropriées (Trichrome et imprégnation argentique, selon les techniques qu'il a lui-même précisées), il arrive à démontrer les connexions étroites qui unissent ce type de tumeur cutanée et les terminaisons nerveuses sensibles de la peau. Il montre que cette tumeur dérive de la prolifération de tout un ensemble d'éléments de souche nerveuse en relations étroites avec les nerfs à myéline du derme ; il est frappé par l'analogie que présentent certaines formations différenciées, nées de ces éléments, avec des formations déjà décrites comme satellites des terminaisons nerveuses : analogie des corpuscules naeviques avec les corpuscules tactiles de Wagner-Meissner, analogie des cellules épithélioïdes naeviques avec les cellules tactiles de Merkel-Ranvier.

Poursuivant son étude, et cherchant les relations qui unissent les cellules de Langerhans de l'épiderme aux cellules épithélioïdes naeviques et aux cellules de Merkel-Ranvier, Masson trouve que ces éléments sont réunis par toute une série d'intermédiaires. « Ainsi, conclut-il, les cellules de Langerhans ou mélanoblastes épidermiques, semblent bien être chez l'homme de même lignée que les « cellules tactiles et la névroglie des nerfs tactiles ».

La théorie de Soldan considérant les naevi comme des « neurofibromes » paraît donc bien exacte, et Masson n'hésite pas à leur appliquer l'épithète de « *neuronaevi* ».

Il s'attaque alors à l'étude des autres formes de naevi cutanés : naevus cellulaire, tache pigmentaire.

Dans le naevus cellulaire, il distingue un *étage profond* dans lequel on rencontre des cellules naeviques profondes et des fibres neuroïdes ; des lames foliacées et des corpuscules naeviques assimilables aux corpuscules de Wagner-Meissner ; des éléments myoïdes ; — un *étage superficiel* qui comprend des cellules épithélioïdes naeviques qu'il faut

concevoir comme des cellules de Langerhans ségréguées. Recourant à des techniques histologiques spéciales, Masson étudie les rapports des éléments naeviques avec les nerfs du derme, et, malgré l'imperfection relative des résultats, démontre l'existence de faisceaux de neurites qui se ramifient autour des cellules naeviques et les pénètrent : neurites et cellules naeviques ont entre eux des rapports très comparables à ceux qui unissent les neurites normaux aux cellules de Schwann proprement dites et aux cellules tactiles. On arrive, en définitive, à la conclusion que les naevi cellulaires représentent des névromes de la portion dermo-épidermique des nerfs tactiles.

En ce qui concerne les taches pigmentaires, Masson les considère comme provenant des cellules de Langerhans de l'épiderme et comme ayant, par conséquent, une origine nerveuse au sens large du terme.

Les naevi pigmentaires sont donc tous des neuro-naevi. Au point de vue histogénétique, l'étude d'un naevus en formation montre qu'il existe deux plans de départ :

L'un intra dermique et nerveux ;

L'autre épidermique ;

qui vont à la rencontre l'un de l'autre. Cela semblerait, à première vue, en contradiction avec la thèse de l'origine nerveuse du naevus. Mais, discutant l'origine probable des cellules de Langerhans, Masson insiste sur le fait qu'elles sont étroitement liées aux terminaisons nerveuses épidermiques et, en raison des analogies étroites qu'elles présentent avec les cellules épithélioïdes naeviques, pense qu'elles peuvent, elles aussi, être considérées comme des cellules névrogliales.

Masson ne se prononce pas définitivement sur l'origine blastodermique de la cellule de Langerhans ; il est impos-

sible de décider, sans le secours de nouvelles recherches, si elle dérive du mésoderme, des crêtes ganglionnaires ou de l'épiderme. Mais c'est là un point important, car l'origine blastodermique des cellules de Langerhans met en question non seulement l'origine des naevi cutanés, mais encore celle de tout l'appareil tactile de la peau. Ce qui reste bien établi, c'est le lien étroit qui unit les éléments constituant des naevi pigmentaires aux terminaisons cutanées des nerfs tactiles, et qui permet de considérer le naevus comme une véritable tumeur nerveuse. Masson émet des réserves quant à la nature exacte des cellules pigmentées dermiques et du naevus bleu, dont il se propose d'entreprendre ultérieurement l'étude, car peut-être ne sont-elles pas aussi éloignées qu'on l'a prétendu de celles du naevus pigmentaire banal.

Voilà, résumée nécessairement d'une façon trop succincte, l'argumentation basée sur des constatations objectives très précises qui aboutit à une conception toute nouvelle du naevus cutané.

Extrêmement séduisante, la théorie de Masson a en outre le mérite d'éclairer la pathogénie de certains processus morbides, notamment l'association de taches pigmentaires et de névromes tronculaires qu'on observe dans la maladie de Recklinghausen. Cette théorie a été accueillie avec faveur par un grand nombre de chercheurs qui ont repris les travaux de Masson et ont abouti à des conclusions analogues. AUBRY est partisan de la conception qui assimile la cellule de Langerhans à un élément glial émigré dans l'épiderme pendant la période embryonnaire, et considère cette cellule comme une véritable terminaison nerveuse différenciée. EWING, dans un article du *British Medical Journal* (22 nov. 1930), analyse les travaux de Masson et apporte sa contribution personnelle à la théorie nerveuse du naevus. Pour

lui, les cellules de Merkel-Ranvier sont très probablement de souche nerveuse : « Ces cellules ne semblent différer en aucune façon de la cellule épithéliale ordinaire de la peau, mais leurs rapports avec les filaments nerveux font présumer qu'elles peuvent être d'origine nerveuse, et qu'elles ont une nature semblable à celle des cellules naeviques des terminaisons nerveuses plus profondes. Il semble tout à fait improbable que les fibrilles nerveuses terminales s'annexent une cellule épithéliale ordinaire en vue de leurs fonctions physiologiques. Un fait parallèle est fourni par la papille gustative de la langue, dans laquelle l'origine nerveuse est probable. Cette question semble actuellement insoluble, mais tout porte à croire que le corpuscule tactile n'est pas une cellule épithéliale ordinaire et qu'il se comporte de façon indépendante dans quelques-unes des manifestations des mélanomes et d'autres maladies de la peau ». Ewing estime que dans le *neuronaevus* la cellule naevique est capable de produire le chromatophore, et que les deux types de cellules sont plus ou moins interchangeables ; il s'élève contre la théorie épithéliale du naevus et pense que la participation apparente de l'épithélium dans la formation de ces tumeurs peut être rattachée au développement des cellules spécialisées appartenant à l'appareil neuroterminal. Il ne se prononce pas sur l'origine mésenchymateuse ou neuro-ectodermique de la cellule naevique, mais les rapports étroits qui unissent le mélanome et la neurofibromatose lui paraissent un argument important en faveur de l'origine nerveuse du mélanome.

De nombreux arguments apportés depuis la publication des travaux de Masson, par d'autres chercheurs, plaident donc en faveur de l'origine nerveuse des naevi pigmentaires, les plus fréquentes des tumeurs pigmentées bénignes de la peau. Quant à leur dégénérescence, à leur transfor-

mation maligne, elle est à l'origine de la plupart des mélanomes cutanés malins. Elle se produit dans des circonstances diverses, souvent à l'occasion d'une irritation locale ou d'un traumatisme, peut-être est-elle en rapport, comme d'aucuns l'ont soutenu, avec une anomalie ou une exaltation de la fonction pigmentaire. Ainsi se trouvent réalisées ces tumeurs extensives, dans lesquelles s'observent, suivant le point considéré, les types morphologiques, cellulaires et architecturaux, les plus divers. De là, les discussions si anciennes sur la distinction entre « mélanosarcome » et « mélanocarcinome » qu'il semble plus logique aujourd'hui de grouper sous le nom de *naevo-cancers*, en consacrant l'unité d'origine de la cellule naevique.

A côté du naevus pigmentaire banal, d'ailleurs, d'autres formations cutanées peuvent être le point de départ de mélanomes malins, tel le mélanome mésenchymateux malin issu du naevus bleu, tel le mélanome primitif du lit de l'ongle, tel le « lentigo malin du vieillard » de Dubreuilh, tel le « carcinome pavimenteux mélanique » (Roulet). Des recherches ultérieures montreront peut-être que ces formations néoplasiques particulières ne sont pas sans rapports avec les tumeurs issues des *neuronaevi*.



ORIGINE EMBRYOLOGIQUE DES MÉNINGES

Les travaux que nous venons de résumer brièvement nous amènent donc à une conception des cellules pigmentées et des tumeurs qui en dérivent toute différente de celles qui ont été pendant longtemps en honneur. Les tumeurs mélaniques primitives des méninges, qui font l'objet de cette étude, trouvent-elles place dans la conception si séduisante de Mas-

son ? Peut-on trouver quelque point de contact entre ces mélanomes des enveloppes du système nerveux central et les naevi pigmentaires dont on a démontré les relations étroites avec les terminaisons sensibles périphériques ? Il nous semble que les recherches modernes sur l'origine embryologique des méninges et les conclusions auxquelles aboutissent leurs auteurs peuvent nous fournir quelques éléments de réponse.

La présence de cellules à pigment mélanique dans les méninges molles a donné lieu à de nombreuses interprétations. La théorie de Ribbert expliquait aisément que les « chromatophores », cellules de lignée mésenchymateuse, spécialisées dans la production du pigment, se rencontraient dans les méninges molles dont l'origine mésodermique était à peu près universellement admise. C'est un point de vue que l'on trouve très souvent adopté par les auteurs qui, à l'occasion de mélanomes méningés primitifs, se sont posé la question de la provenance des éléments pigmentés des méninges. D'autres soutenaient une opinion un peu différente en prétendant que les chromatophores étaient issus de la paroi ou de l'adventice des vaisseaux qui pénètrent dans les méninges. Ces hypothèses supposaient forcément que les chromatophores étaient de souche mésenchymateuse et que les méninges molles elles-mêmes avaient une origine analogue. L'existence de chromatophores méningés est même, en maint endroit, donnée comme argument contre l'origine épithéliale ou ectodermique de ces éléments cellulaires.

Actuellement, nos conceptions sur l'origine blastodermique des méninges sont toutes différentes de ce qu'elles étaient il y a quelques années encore. Les belles recherches de Ch. OBERLING, parues en 1922 dans le *Bulletin du Cancer*, ont introduit des notions tout à fait nouvelles, et des tra-

vaux publiés depuis cette date par un certain nombre d'auteurs, semblent apporter une confirmation indubitable à sa thèse.

À propos de l'étude des tumeurs méningées, Oberling examine l'anatomie et l'histologie des méninges normales. Alors que la conception classique considérait l'existence de trois feuillets distincts dans les enveloppes du système nerveux central, une recherche plus attentive montre qu'il faut distinguer en réalité la méninge externe (ou dure-mère) formée de lames très épaisses de tissu conjonctif, et la méninge interne (pie-mère et arachnoïde) très différente histologiquement de la précédente. Cette disposition, facilement constatable au niveau des méninges craniennes, se met aussi en évidence dans les méninges rachidiennes et dans les revêtements méningés des nerfs craniens et rachidiens. Oberling conclut donc à l'unité de structure des méninges et à la formation de la méninge interne à partir d'une souche cellulaire spéciale. Celle-ci peut évoluer tantôt dans le sens d'un aspect conjonctif (avec formation de collagène), tantôt dans le sens d'une cellule de revêtement à caractères épithéliaux.

L'étude des tumeurs méningées, et notamment du groupe des psammomes, confirme cette manière de voir. On observe dans ces tumeurs des cellules d'une morphologie extrêmement diverse, prenant tantôt l'aspect d'une cellule épithéliale, tantôt celui d'un élément glial, tantôt les caractères propres aux cellules sarcomateuses. Tous les types intermédiaires se rencontrent, mais la coexistence de ces divers aspects, rentrant dans la même catégorie tumorale, indique qu'ils proviennent d'une même cellule matricielle propre à la méninge interne.

Dans ces conditions, l'origine mésenchymateuse de cette cellule devient très improbable. « Une seule cellule, dit

« Oberling, est capable de donner des aspects aussi variés :
« la cellule souche neuro-épithéliale. » La cellule originelle de la méninge interne ne serait plus alors une cellule mésenchymateuse, mais un élément issu de la formation du système nerveux central.

Bien des faits plaident en faveur de cette conception, notamment les constatations faites dans la maladie de Recklinghausen, dans la neuro-fibro-sarcomatose de Cestan et Raymond, où l'on observe la coïncidence de tumeurs multiples des centres nerveux, des méninges et de la gaine de Schwann.

Notamment encore, l'existence de gliomes méningés, permettant d'homologuer les méninges molles à la gaine de Schwann. L'embryologie apporte enfin un nouvel argument à Oberling et lui montre la formation des méninges à partir de cellules gliales émigrant dans l'enveloppe mésenchymateuse.

Cette étude très complète amène donc Oberling à la création d'une nouvelle nomenclature ; la création du terme de *méninoblaste*, cellule matricielle de la méninge molle d'origine *neuro-ectodermique*, dont les tumeurs, les *méninogblastomes*, pourront évoluer au point de vue morphologique dans les sens les plus divers.

Cette conception toute nouvelle, rompant avec toutes les théories admises jusque là, et dont il convient d'attribuer le mérite à Oberling, a trouvé une confirmation dans les recherches effectuées par la suite par d'autres auteurs, notamment en Amérique. Il faut citer en particulier les très belles expériences de HARVEY et de ses collaborateurs, dont certaines ont été poursuivies et publiées sans qu'ils eussent encore pris connaissance des travaux d'Oberling. Ces auteurs ont pu, chez l'Amblystoma, à l'aide de transplants du système nerveux central, étudier la formation du revête-

ment méningé. Ils ont montré le rôle important, sinon exclusif, que joue la crête ganglionnaire dans la genèse de la méninge interne. Suivant que les transplants sont effectués avec ou sans la crête neurale, on assiste ou non à l'apparition d'un revêtement cellulaire spécial, entourant le tube neural primitif et l'isolant du mésenchyme environnant. Les auteurs américains ont ultérieurement complété leurs premières études en pratiquant des greffes chez l'embryon de poulet, en réalisant des transplants de tube neural de *Rana* à l'*Amblystoma*, et en colorant électivement les cellules originaires de la crête ganglionnaire par le Sulfate de Bleu de Nil. Leurs conclusions premières ont trouvé une importante confirmation dans cette nouvelle série d'expériences, qui ont montré clairement la part importante que jouent les éléments de souche neuro-ectodermique dans la formation des méninges molles — sans exclure toutefois le rôle possible joué, dans cette formation, par le tissu mésenchymateux. Ainsi se justifie l'hypothèse initiale de Harvey, assimilant la membrane pie-arachnoïdienne, à la gaine de Schwann des nerfs périphériques.

Tels sont les résultats concordants auxquels ont abouti les recherches effectuées en France par Oberling, en Amérique par Harvey et ses collaborateurs. Malgré la rigueur des expériences et des arguments avancés à l'appui de cette thèse, elle n'est toutefois pas admise sans restrictions par tous les auteurs, et Flexner en particulier ne partage pas l'opinion de Harvey, Burr et Van Camphenout. Pour lui, l'origine mésodermique des méninges reste établie.

APPLICATION DES RECHERCHES PRÉCÉDENTES A UNE CONCEPTION NOUVELLE DES MÉLANOMES MÉNINGES

Ainsi des recherches récentes poursuivies par les chercheurs les plus autorisés ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

Les naevi cutanés et les mélanoblastes de la peau sont en liaison intime avec le système nerveux périphérique, au point que l'origine nerveuse de ces éléments paraît actuellement des plus probables ;

L'origine embryologique des méninges molles se trouve fort probablement dans les cellules de la crête ganglionnaire ce qui permet de considérer qu'elles sont pour le système nerveux central ce qu'est la gaine de Schwann pour le système nerveux périphérique — théorie en faveur de laquelle militent de nombreux arguments.

On ne peut manquer d'être frappé, en étudiant à propos des mélanomes méningés primitifs, les travaux concernant la nature des tumeurs mélaniques cutanées et ceux qui ont trait aux tumeurs et à l'embryologie des méninges, par les liens étroits qui unissent ces deux ordres de conceptions. Si la cellule neuro-ectodermique est capable de donner naissance, dans l'épiderme, à des cellules pigmentées, — et c'est bien ce qui semble ressortir des travaux de Masson quand il dit : « Les mélanoblastes intra-épidermiques proliférés dans la tache pigmentaire initiale ont la valeur « d'un gliome périphérique : gliome dont les cellules sont « mélanogènes » — si cette même cellule prend une part

importante, sinon exclusive, à la formation des méninges molles, on conçoit sans difficulté l'existence des mélanoblastes méningés. Que ces cellules prolifèrent, que leur nombre augmente dans des proportions considérables, et l'on aura au niveau des méninges molles quelque chose de très voisin de ce qui se passe au niveau de la peau quand il se forme une tache pigmentaire. C'est ce qui paraît avoir été observé dans des cas assez exceptionnels, à la vérité, comme celui de BERBLINGER. Que ces cellules, sous des influences qui restent encore mystérieuses, dans lesquelles peut-être le traumatisme isolé ou répété joue un rôle, acquièrent une capacité proliférative anormale et maligne, au sens histologique du mot, et nous verrons se réaliser dans les méninges une véritable tumeur mélanique, comparable par bien des points aux mélanomes malins qui prennent naissance dans les formations pigmentées de la peau.

Bien des caractères apparentent ces deux sortes de tumeurs : nous voyons, dans les mélanomes méningés, des cellules épithélioïdes qui (observation de FARNELL et GLOBUS) : « sont irrégulièrement rondes ou pentagonales et « sont pourvues d'une grosse masse de cytoplasme et d'un « noyau vésiculeux. Il est frappant de constater que les cellules contenant du pigment se rencontrent dans les zones « où les cellules épithélioïdes apparaissent en grand nombre et vice-versa ». Comme les naevo-cancers de la peau les mélanomes méningés présentent une variété de formes cellulaires et de structures, un *pléomorphisme* incomparable. Ici de type épithélial, là elles offrent une disposition périvasculaire, ailleurs est réalisé un aspect alvéolaire, ailleurs encore des cellules allongées, fusiformes, donnent à la tumeur, par leur morphologie et leur ordination, les caractères d'un sarcome fusocellulaire. Il est troublant de

constater qu'un tel polymorphisme justifiant, sur le vu d'une seule coupe, les appellations les plus diverses, appartient aux autres formations néoplasiques des méninges, fait dont l'observation a été un des points de départ de la théorie nouvelle d'Oberling sur l'origine embryonnaire des leptoméniges.

Les mélanomes méningés auraient donc, à l'instar des mélanomes cutanés, une origine nerveuse. Sans doute n'avancons-nous cette conception que comme une hypothèse. Il ne saurait en aucune façon en être autrement, et trop de points sont encore discutés dans la formation des mélanoblastes, dans celle des naevi, dans celle des méninges, pour qu'une conclusion, si séduisante soit-elle, puisse être tenue pour définitive. Nous ne pouvons lui apporter aucun argument irréfutable, si ce n'est toutefois l'enseignement de haute valeur qui se dégage des travaux de Masson, de ceux d'Oberling, de ceux de Harvey. Peut-être des recherches ultérieures apporteront-elles ces preuves histologiques ou expérimentales qui nous font actuellement défaut ; quelques arguments, nous semble-t-il, peuvent cependant être tirés de faits notoirement établis.

Il est intéressant, en effet, lorsqu'on passe en revue les diverses observations de mélanomes méningés primitifs éparses dans la littérature, de noter leur coexistence avec des naevi ou des taches pigmentaires cutanées. Tantôt il s'agit simplement de naevi pigmentaires qui ne frappent pas par leurs dimensions anormales et sont comparables à ceux qu'il est banal d'observer chez un grand nombre de sujets, mais ont néanmoins attiré l'attention des cliniciens et des anatomistes par leur abondante profusion. Tel est par exemple le cas des malades de FARNELL et GLOBUS, de BERBLINGER, de HEILMANN, de LINDBOM, de LUA, de SCHMID, de SCHOPPER, de WEIMANN. Dans d'autres ob-

servations plus démonstratives encore, la tumeur mélanique des méninges coexiste avec un naevus géant de la peau : tel le cas de GRAHL, dans lequel il existe une pigmentation anormale intéressant la majeure partie du tronc et la racine des cuisses, véritable naevus « en caleçon » ; tel celui de ROKITANSKY très comparable sur ce point au précédent, ceux d'OBERNDORFER, de MAC LACHLAN, de BJORNEBOE. Bien entendu, dans ces diverses observations, les examens histologiques des formations cutanées ont révélé la structure habituelle des naevi bénins (à l'exception toutefois du cas de Weimann, qui reste discutable), ce qui exclut l'hypothèse de la nature métastatique du mélanome méningé. On peut, il est vrai, considérer ces faits comme de simples coïncidences ; cette coexistence, néanmoins, nous paraît trop souvent indiquée pour n'y voir qu'un simple fait du hasard. Ne peut-on plutôt se demander si la pigmentation anormale de la peau et celle des méninges ne témoignent pas de l'atteinte d'un même système ?

Il y a plus ; dans deux des observations précitées, celle de Berblinger, et celle de Bjorneboe, les taches pigmentaires de la peau et la mélanose des méninges molles s'associent à une neurofibromatose cutanée.

Observation de Berblinger (résumée).

Enfant de 8 mois de sexe féminin. Depuis la naissance, la totalité de la peau est couverte de petites taches pigmentées brun foncé, plus ou moins surélevées ; on en compte 190 dont certaines sont recouvertes de poils. Hydrocéphalie. Mort à l'âge de 9 mois.

Examen anatomique : mélanomes multiples de la peau avec neurofibromatose des nerfs cutanés. « Sarcomatose » des méninges molles avec dépôts de pigment dans les cel-

lules tumorales. Multiples taches pigmentées dans les territoires les plus variés de l'encéphale. Tumeurs mélaniques dans le cerveau (localisées surtout à la substance grise). Petit gliome de la protubérance avec cellules contenant de la mélanine.

Observation de Bjorneboe (résumée).

Homme de 37 ans. Signes de tumeur cérébrale. Evolution rapide. Intervention chirurgicale sans résultat. Mort.

Examen anatomique : nombre considérable de taches brunâtres, parfois pileuses, réparties sur le visage, le tronc, les membres. Naevus géant « en caleçon ». Neurofibromatose étendue des nerfs cutanés, accompagnée de malformation des glandes cutanées et sudoripares. Tumeur mélanique développée dans l'hémisphère cérébral gauche, ayant probablement son point de départ dans un repli de la pie-mère. Pigmentation anormale des méninges molles.

Ces deux observations nous paraissent présenter le plus grand intérêt. Comme Bjorneboe le fait lui-même remarquer, elles viennent à l'appui de la thèse soutenue par Masson, en montrant l'association de naevi cutanés et de neurofibromatose, et en mettant en relief la pigmentation mélanique des traînées cellulaires considérées comme des nerfs fibromateux. Ces faits plaident en faveur de l'origine nerveuse des naevi, et la présence simultanée de pigmentation anormale des méninges vient à l'appui de l'opinion émise par Oberling. Cet auteur invoque comme argument, en faveur de sa théorie, les faits réalisés par la maladie de Recklinghausen, à savoir la coexistence de tumeurs multiples du système nerveux, des méninges et de l'enveloppe des nerfs périphériques. Si ces hypothèses sont bien exactes, on peut considérer que les mélanomes méningés, les naevi

cutanés, la neurofibromatose des nerfs de la peau, sont l'expression d'une maladie ou d'une malformation qui atteint l'ensemble d'un même système. Par là, les tumeurs mélaniques des méninges peuvent se concevoir d'une manière tout à fait différente des opinions classiquement adoptées ; par là serait apportée une justification nouvelle à la conception du réseau « tropho-mélanique » élaborée par BORREL.

Ces considérations nous amènent donc à concevoir les tumeurs mélaniques méningées et les mélanomes cutanés comme faisant partie du même groupe nosologique, comme rattachés les uns aux autres par des liens extrêmement serrés. Pouvons-nous étendre cette manière de voir aux autres tumeurs mélaniques qui prennent naissance dans l'organisme, et, en particulier, aux mélanomes oculaires ? Ici, il faut bien l'avouer, l'incertitude qui règne encore sur la nature exacte de ces tumeurs nous empêche de formuler des conclusions trop précises.

Longtemps, en effet, les tumeurs nées de la choroïde ont été, de par leurs caractères, considérées comme des sarcomes. Certains auteurs modernes (MAWAS) sont revenus sur l'opinion classique, et pensent que la choroïde est formée de la juxtaposition d'éléments mésenchymateux et neuro-ectodermiques. Les tumeurs choroïdiennes auraient alors la valeur de véritables méningoblastomes, dans le sens où l'entend Oberling. Dans un récent article paru dans le Bulletin du Cancer, en mars 1934, BERGER et VAILLANCOURT rapportent l'étude histologique complète d'une tumeur mélanique d'origine choroïdienne ; la tumeur était constituée par des éléments nerveux : neuroblastiques et ganglionnaires, neurofibrillaires et schwanniens ; il existait de plus des cellules pigmentées élaborant de la mélanine et faisant partie intégrante du syncytium schwannien. « Ce fait,

disent les auteurs, ne peut être expliqué qu'en admettant pour les cellules nerveuses schwanniennes et les cellules mélaniques un blastème commun dont les éléments devenus néoplasiques sont en partie capables de manifester simultanément le double potentiel évolutif schwannien et mélanique. Les cellules pigmentées représentent par conséquent une différenciation particulière d'éléments nerveux ».

Cette manière de voir, jointe à ce que nous enseigne l'embryologie sur la formation de l'appareil de la vision, nous permettrait un étroit rapprochement entre les tumeurs mélaniques choroïdiennes et les mélanomes méningés. Mais la démonstration de l'origine neuro-ectodermique de ces tumeurs oculaires ne peut être considérée comme définitivement acquise, et de nombreux auteurs les supposent encore dérivées d'éléments mésodermiques.

Signalons qu'en ce qui concerne les tumeurs mélaniques de la surrénale, autre foyer primitif relativement fréquent, l'origine neuro-ectodermique apparaît vraisemblable.

Un fait nouveau permet enfin d'insister sur l'origine neuro-ectodermique des mélanoblastes ; nous le trouvons dans les études récentes de ROUSSY et MOSINGER sur le pigment noir de la région sous-thalamique. Ces auteurs démontrent l'origine neuro-ectodermique des mélanoblastes parahypophysaires, ce qui vient à l'appui de la théorie soutenue par Masson.

Un dernier argument nous reste à développer en faveur de la conception que nous adoptons. Nous avons trouvé qu'il en était fait mention dans les publications de FOOT et ZEEK et nous avons nous-même cherché à l'appliquer aux cas que nous avons entre les mains.

Envisageant l'hypothèse de Masson quant à l'origine nerveuse des naevi, Foot et Zeek ont cherché s'il existait dans les tumeurs mélaniques du système nerveux un réseau

neuro-fibrillaire dont la présence viendrait à l'appui de cette théorie. Ils ont mis au point une méthode d'imprégnation argentique, dérivée des techniques de Cajal et de Bielschowsky, qui leur a permis de mettre en évidence sur leurs préparations des fibrilles qui semblent se ramifier et arboriser autour des cellules tumorales et des nids cellulaires. Aucune autre méthode de coloration, selon ces auteurs, n'arrive à les démontrer.

Bjorneboe ne trouve pas très démonstratives les images présentées par les auteurs américains. Il a appliqué la même technique à l'étude de son cas personnel, et il n'a pu observer de neuro-fibrilles. Aussi se garde-t-il de conclure sur ce point particulier.

Nous avons nous aussi essayé de reproduire la méthode de Foot et Zeek aussi fidèlement que possible, sur les pièces provenant de notre observation II. En bien des points, nous n'avons obtenu aucun résultat ; peut-être l'abondance extrême du pigment mélanique rend-elle impossible la mise en évidence de détails histologiques plus délicats. En d'autres points, par contre, qui, par suite du nombre plus réduit des cellules tumorales, de l'intensité moins grande de la pigmentation, se prêtaient mieux à l'examen, nous avons observé de la manière la plus nette un réseau de fibrilles fortement imprégné par l'argent, enveloppant les cellules de la tumeur et arborisant autour d'elles. Aucune des nombreuses autres techniques que nous avons essayées (Cajal, Bielschowsky, colorations du tissu conjonctif), ne nous ont montré d'images semblables. Nous nous garderons de surestimer ce simple fait d'observation : sans doute doit-il être soumis à des vérifications ultérieures, les causes d'erreur étant trop nombreuses en cette matière. Nous pensons néanmoins qu'il est à retenir comme concordant avec ce que les travaux les plus récents nous en-

seignent sur l'origine et la formation des tumeurs mélaniques des méninges.

*
* *

II. — MÉLANOMES PRIMITIFS N'AYANT PAS LEUR SIÈGE DANS LES MÉNINGES MOLLES.

Tout ce que nous venons de dire a trait aux mélanomes dont le point de départ paraît, selon toute évidence, se trouver dans les méninges molles. Nous avons fait remarquer, au début du chapitre qui les concerne, qu'il s'agit de la grande majorité des tumeurs mélaniques primitives observées dans le système nerveux central. Nous avons volontairement écarté de la discussion les cas plus rares dans lesquels le siège primitif paraît se trouver dans la substance nerveuse elle-même ou, exceptionnellement, dans la dure-mère. Il nous reste à dire quelques mots sur l'origine probable de ces formations néoplasiques.

1° *Tumeurs ayant leur siège dans la substance nerveuse.*

Si l'on fait abstraction des cas — notre observation II en est un exemple schématique — dans lesquels l'envahissement cérébral est nettement secondaire à un processus initialement méningé, on ne retient que peu d'observations faisant mention d'une localisation primitive dans la substance nerveuse. Encore faudrait-il éliminer les cas où, malgré un développement topographiquement prédominant dans la substance cérébrale ou médullaire, l'origine méningée est des plus probables. Tel par exemple le cas de Bjorneboe auquel nous avons déjà fait allusion à mainte reprise ; tel celui de Dieckmann, le cas II de Foot et Zeek,

celui de Minelli. De sorte qu'il ne reste qu'un très petit nombre d'observations dans lesquelles la tumeur ne présente pas de rapports apparents avec les enveloppes du système nerveux central.

HIRSCHBERG, par exemple, rapporte l'observation d'une femme de 67 ans, qui présentait les signes indubitables d'une affection médullaire, à laquelle elle succomba. L'autopsie révéla l'existence d'une tumeur intra-médullaire au niveau de la douzième vertèbre dorsale, tumeur de coloration brun noirâtre, paraissant tout à fait isolée des méninges. Cette tumeur se montrait formée, à l'examen histologique, de cellules plus ou moins riches en pigment mélanique, disposées en boyaux ou en cordons centrés par un petit vaisseau, réalisant ailleurs un aspect fusocellulaire. Il existait en outre sur la méninge molle, au niveau de la tumeur, une demi-douzaine de petites taches noires de la grosseur d'une lentille, bien isolées et de structure histologique analogue à celle de la tumeur principale.

Le cas de SCHMID concerne un homme de 71 ans, paraplégique depuis un an, et décédé de broncho-pneumonie. La section de la moelle épinière montra au niveau des 7^e et 8^e segments dorsaux, une tumeur fusiforme de 7 mm. de diamètre dans sa partie la plus large, complètement entourée par la substance nerveuse. Au microscope, la tumeur est formée de cellules mélaniques et présente une structure complexe. Comme dans l'observation précédente, il existait sur la pie-mère une demi-douzaine de petites taches pigmentées noir foncé indépendantes de la tumeur médullaire.

KOELICHEN décrit une tumeur qui a son point de départ dans la moelle cervicale inférieure et dorsale haute. Il existait par ailleurs une infiltration mélanique diffuse de la pie-mère spinale.

DE BLASI décrit aussi une tumeur mélanique intra-médul-

laire située en pleine substance nerveuse entre l'émergence de la IX^e paire dorsale et celle de la X^e. A la face postérieure de la moelle on notait l'existence, dans la pie-mère, d'une mince strie longitudinale de teinte noirâtre. Au point de vue histologique, la tumeur était formée de cellules pigmentées fusiformes, ordonnées en faisceaux autour des capillaires distendus.

BAUMECKER rapporte l'observation d'une femme de 28 ans chez laquelle on avait posé le diagnostic de tumeur de la zone rolandique gauche. A l'autopsie, on a trouvé une tumeur mélanique de la grosseur d'une petite noix, développée principalement dans la substance blanche et sans rapports avec les méninges ; deux autres nodules tumoraux plus petits dans le lobe frontal et le lobe occipital ; de petits points noirs irrégulièrement répartis dans la substance blanche. Enfin il existait un nodule mélanique dans le poumon droit et dans la surrénale droite.

Cette dernière observation est plus discutable que les précédentes. La situation et les caractères des néoformations cérébrales rappellent beaucoup plus ce qu'on a coutume d'observer dans les tumeurs métastatiques du cerveau, que l'aspect habituel des mélanomes cérébraux primitifs. D'autre part, la présence d'autres formations tumorales dans l'organisme impose de sérieuses réserves quant à la nature primitive des tumeurs cérébrales.

Mais les observations de Hirschberg, de Schmid, de Koe-lichen, de de Blasi, sont à l'abri de pareilles critiques, et diverses hypothèses peuvent être formulées sur la genèse des tumeurs observées. Les partisans de l'origine mésenchymateuse des cellules mélaniques admettent que ces cellules, accompagnant les vaisseaux sanguins, peuvent proliférer à l'intérieur de la substance nerveuse et déterminer la formation d'une tumeur. Pour d'autres, il s'agirait plutôt

de l'inclusion dans la substance nerveuse, pendant la vie embryonnaire, de germes aberrants de l'épiderme ou de l'épithélium normal (Baumecker, Borst).

On sait, par ailleurs, que des prolongements de la pie-mère enveloppent à la manière d'une gaine les vaisseaux sanguins qui pénètrent dans la substance nerveuse ; il n'est pas absurde de penser que des cellules mélaniques, développées dans cette gaine comme en n'importe quel autre point des méninges molles, sont à l'origine de ces tumeurs mélaniques qui paraissent développées aux dépens de la substance médullaire ou cérébrale elle-même. Il est difficile d'adopter une conclusion ferme, mais cette dernière hypothèse serait en parfait accord avec ce que nous savons d'autre part sur l'existence des mélanomes méningés, dont les mélanomes cérébraux et médullaires ne constitueraient ainsi qu'une variété spéciale. Il est intéressant d'ailleurs de remarquer que dans toutes les observations précitées, il existait des formations mélaniques méningées, soit sous forme d'infiltration diffuse, soit sous forme de petites taches ou de traînées noires qu'il est difficile de considérer comme des métastases.

2° Tumeurs ayant leur siège dans la dure-mère.

Il s'agit, à vrai dire, de tumeurs tout à fait exceptionnelles. Nous en avons relevé deux cas dans la littérature : celui de BOIT (deux tumeurs de la dure-mère spinale), et celui de LINDBOM.

Leur origine est assez difficile à expliquer, la nature mésenchymateuse de la dure-mère paraissant vraisemblable ; normalement, on ne trouve pas de cellules pigmentées dans la méninge externe.

Il faut considérer cependant que l'existence de dérivés ectodermiques dans la dure-mère est admise par certains

auteurs — qu'au cours du développement, les deux feuillets méningés contractent en certains points des contacts intimes (comme au niveau des granulations de Pacchioni). On peut donc supposer que les tumeurs mélaniques de la dure-mère résultent de l'aberration d'éléments pigmentés dérivés du tissu germinatif des leptoméniges. C'est au moins l'opinion à laquelle se range Boit.

*
* *

De cette étude critique des néoformations mélaniques du système nerveux central, il nous semble donc que l'on peut conclure :

Que les tumeurs dérivent, pour la plupart, sinon en totalité, des éléments constitutants des méninges molles ;

Que les notions modernes sur l'histogénèse des tumeurs mélaniques et sur l'origine embryologique des méninges permettent de les rapprocher intimement des autres mélanomes et tout particulièrement des mélanomes cutanés. Sans doute les uns et les autres font-ils partie d'une altération pathologique du même système. Comme le dit excellemment Oberling : « Pour démontrer l'unité de ce grand système trophique neuroépidermique, il n'y a pas « de meilleur exemple que la maladie de Recklinghausen, où nous voyons coexister des tumeurs « multiples du système de soutien neuro-ectodermique et des modifications pigmentaires les plus « complexes ».

QUATRIÈME PARTIE

LES TUMEURS MÉLANIQUES SECONDAIRES
DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Nous serons beaucoup plus bref sur les tumeurs mélaniques du système nerveux central secondaires à des formations analogues, apparues primitivement dans d'autres organes. Elles soulèvent en effet des problèmes moins complexes que l'étude des tumeurs primitives, ou du moins ces problèmes dépassent le cadre de notre travail.

FRÉQUENCE

Les tumeurs mélaniques secondaires sont beaucoup plus fréquentes que les tumeurs mélaniques primitives, au point que lorsqu'on constate, à l'autopsie du système nerveux central, une néoformation pigmentée, il est de règle de chercher systématiquement dans le reste de l'organisme l'existence d'un foyer primitif.

On trouve, dans la littérature médicale, un grand nombre de descriptions de ces tumeurs mélaniques secondaires; encore doit-on penser que tous les cas constatés n'ont pas fait l'objet d'une publication, alors que les tumeurs primitives représentent une variété si spéciale et si rare que ceux qui les ont observées les ont toujours signalées.

Si cette fréquence est grande par rapport à celle des tumeurs mélaniques primitives, elle est faible si on la compare à l'ensemble des tumeurs métastatiques du système nerveux central. Sans doute, dans des publications déjà anciennes, trouve-t-on mentionnée cette variété de métastases, telles les observations de BEHIER, de PIGNE, de PILLIET, d'OZENNE. GALLAVARDIN et VARAY, dans une revue générale sur le cancer secondaire du cerveau, parue en 1903, signalent deux cas de tumeurs mélaniques sur 68 observations. POL, en 1905, fait paraître un article sur les tumeurs

mélaniques du système nerveux central, et retrouve dans la littérature une quinzaine de cas de tumeurs secondaires. A vrai dire, celles-ci paraissent beaucoup plus fréquentes, puisque EISELT, dans une statistique sur les tumeurs mélaniques portant sur 50 cas trouve 16 % de métastases cérébrales, PEMBERTON en trouve 21 % sur 33 cas, BONNET, sur 174 cas, trouve 35 % de métastases cérébrales, 13 % de métastases méningées et 2 % de métastases médullaires.

Depuis la parution de ces ouvrages, plusieurs observations de tumeurs mélaniques métastatiques ont été rapportées par LACAPERE et BABONNEIX, R.-C. HAMILL, BABINSKI, JARKOWSKI et BETHOUX, HASSIN et BASSOE, GATE et BOYER, GARIN, PLAUCHU et MASSON, H.-A. BALL, LOISEAU, DUMITRESCO-MANTE, GREWALL et KELLY, KASANIN et CRANK, F. ROUSSEAU. Nous y ajouterons les deux observations que nous rapportons : l'une a déjà fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris de MM. GUILLAIN et DARQUIER ; l'autre, inédite, nous a été obligeamment communiquée par M. le Dr Clovis VINCENT.

Il faut remarquer, en outre, que plusieurs observations publiées comme des tumeurs mélaniques primitives du système nerveux central nous paraissent être, en réalité, des tumeurs secondaires. C'est très vraisemblablement le cas de l'observation de DOBBERTIN (énucléation de l'œil gauche antérieure à l'apparition de la néoformation cérébrale), de celle de POL (existence d'un naevus cutané en dégénérescence maligne). On peut faire la même remarque à propos de l'observation de WEIMANN, malgré les caractères anatomiques de la mélanose méningoencéphalique qui sont évidemment très semblables à ceux qu'on observe dans les mélanomes primitifs des méninges ; cet auteur rapporte également une deuxième observation de tumeur cérébrale mé-

lanique pour laquelle le caractère métastatique paraît certain. Enfin, nous avons déjà signalé à maintes reprises les réserves qu'imposent, dans les cas de BAUMECKER, et de FOOT et ZEEK (II), les constatations anatomiques rapportées par ces auteurs, sur la nature primitive des tumeurs cérébrales. La coexistence de nodules tumoraux dans les poumons est, à notre sens, un sérieux argument contre cette hypothèse.

SIÈGE DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Très souvent le foyer mélanique primitif est une *tumeur cutanée* développée sur un naevus pigmentaire bénin, dont la dégénérescence est parfois imputable à un traumatisme ou à une irritation locale répétée ; naevus de la région sternale plusieurs fois écorché (Béhier), tumeur mélanique sus-claviculaire opérée (Pilliet), tumeur mélanique sus-claviculaire (Gallavardin et Varay), tumeur mélanique du dos (Lacapère et Babonneix), tumeur mélanique de la jambe (Bonnet, obs. III), naevus dégénéré de la nuque (Pol), naevus de la joue dégénéré après coupure (Garin, Plauchu et Masson), tumeur mélanique du talon développée à la suite d'une blessure (Gaté et Boyer), naevus de la région temporale (H.-A. Ball), tumeur mélanique de la région scapulaire (Kasanin et Crank).

D'autres fois la néoformation cutanée paraît être développée à la suite d'un traumatisme de l'ongle sans naevus préexistant. C'est peut-être le cas de l'observation rapportée dans la thèse de Loiseau.

Plusieurs observations concernent des mélanomes du système nerveux central secondaires à des *tumeurs oculaires* (observations de Dobbartin, de Babinski, Jarkowski et Bethoux, de Gordon, de Dumitresco-Mante, notre ob-

servation III). Parfois l'examen histologique de la tumeur primitive a été pratiqué, mais d'autres fois, le long terme écoulé entre l'énucléation de l'œil et l'apparition des accidents cérébraux n'a pas permis de reconstituer l'examen complet de la tumeur oculaire.

D'autres localisations plus rares du mélanome primitif sont signalées ; mélanome du rectum (Bonnet, obs. II), tumeur mélanique de la voûte palatine (Katsurada), mélanome du sein (Loiseau, obs. II).

Parfois enfin le siège de la néoformation primitive n'a pu être déterminé avec exactitude, soit que la dissémination extrême des formations tumorales empêchât d'assigner à l'une d'entre elles le caractère de foyer initial (Hassin et Bassoe), soit que, par suite des circonstances, l'autopsie viscérale complète n'ait pu être pratiquée.

ASPECTS CLINIQUES

Les aspects cliniques réalisés par les tumeurs mélaniques du système nerveux central sont extrêmement variés et dépendent évidemment du nombre et de la localisation des métastases. Il y a lieu d'ailleurs de remarquer que toutes ces formations ne déterminent pas de symptômes également évidents. Certaines fois, en effet, le malade présente des signes qui font d'emblée penser à une affection neurologique dont on cherche à préciser la nature et la localisation ; dans d'autres cas, au contraire, les métastases cérébrales ou méningées n'ont déterminé aucune symptomatologie précise, et sont découvertes à l'autopsie d'un sujet qui a succombé à la généralisation d'une tumeur mélanique cutanée ou oculaire. Ainsi, dans le cas rapporté par Lacapère et Babonneix, l'autopsie a montré la présence de deux nodules mélaniques

dans la circonvolution du corps calleux, associés à de nombreuses autres métastases viscérales, sans que l'examen clinique ait pu faire prévoir cette localisation cérébrale ; dans le cas de Dumitresco-Mante, l'attention était plus attirée par les troubles hépatiques que par des signes nerveux en rapport avec la tumeur pariétale gauche trouvée à l'autopsie.

Si donc il y a des métastases absolument latentes, d'autres, au contraire, déterminent des symptômes qui sont au premier plan du tableau clinique.

L'éclosion de ces accidents se produit un temps très variable après l'apparition des symptômes qui ont marqué l'évolution maligne de la tumeur primitive. Cet intervalle peut être particulièrement long dans le cas où le foyer primitif était un mélanome oculaire. Ainsi dans l'observation de Dobbartin, une dizaine d'années s'était écoulée entre l'apparition des phénomènes oculaires qui avaient motivé l'énucléation de l'œil gauche et celle des troubles nerveux ; dans le cas de Babinski, Jarkowski et Béthoux, cinq ans séparent l'énucléation de l'œil et le début des accidents cérébraux ; 2 ans dans le cas rapporté par Gordon ; dans notre observation III, le globe oculaire droit a été enlevé en 1931 et c'est en 1935 que le malade vient consulter le Dr Clovis Vincent pour de la céphalée et des vertiges.

Souvent l'intervalle est beaucoup plus réduit, surtout lorsqu'il s'agit de métastases d'une tumeur cutanée : il est de 18 mois environ dans les observations de Gaté et Boyer, de Garin, Plauchu et Masson, mais souvent plus court encore : 6 mois à peine dans l'observation de H. A. Ball. Il n'est pas rare enfin (Pol, Weimann, Bonnet), de constater en même temps la dégénérescence maligne d'une tumeur cutanée et les symptômes en rapport avec les métastases cérébrales.

*
* *

La céphalée est en général le premier symptôme qui marque l'envahissement du système nerveux central. Dans notre observation I, c'est une sensation de lourdeur de tête qui s'exagère la nuit et s'accompagne de nausées. Dans notre observation III, la céphalée, à prédominance frontale, est surtout marquée le matin au réveil et s'accompagne de sensations de battements intolérables. La malade de Garin, Plauchu et Masson présentait des crises de céphalée occipitale extrêmement violentes, avec vomissements, coïncidant avec l'époque des règles. Ce symptôme céphalée, d'observation si courante dans la totalité des tumeurs cérébrales, est signalé à des degrés divers dans presque toutes les observations de tumeurs mélaniques secondaires du cerveau.

Il s'y associe souvent, comme il est également banal de le constater, des *nausées* et des *vomissements*.

Dans certaines observations cependant, la céphalée n'est signalée par le malade qu'à titre accessoire, et son attention a d'abord été attirée par des phénomènes parétiques dans la moitié droite du corps et des troubles de la parole (Pol), par des secousses musculaires prédominant du côté gauche (Gordon), des crises d'épilepsie Bravais-Jacksoniennes (Béhier).

Fréquemment aussi les malades présentent de l'*obnubilation intellectuelle*, de la *torpeur* (Gaté, Babinski), parfois de l'irritabilité, de l'agitation, des *phénomènes délirants* (Loiseau).

En somme, ces symptômes qu'il est classique d'attribuer, au moins pour une grande part, à l'hypertension intracranienne, ne diffèrent pas sensiblement de ce qu'on a coutume d'observer dans les autres tumeurs cérébrales.

Les signes de localisation sont évidemment très variables, tant est varié le siège des métastases. Néanmoins, il convient de distinguer les cas dans lesquels le groupement de ces symptômes a permis de diagnostiquer une localisation précise, voire de décider une intervention, et ceux dans lesquels leur diffusion a rendu impossible toute tentative de ce genre.

Dans notre observation I, par exemple, il existait un syndrome sensitif de la moitié droite du corps caractérisé par des sensations subjectives d'engourdissement et de fourmillement très pénibles, des troubles importants de la sensibilité objective au chaud et au froid, une paralysie des VI^e et VII^e paires du côté gauche, une hypoesthésie faciale et une anesthésie cornéenne gauches. Ces symptômes ont fait penser à l'existence d'une tumeur de la protubérance, dans la région de la calotte à gauche.

Dans le cas de Pol, on notait une hémiplégie droite avec aphasie, exagération des réflexes tendineux, clonus du pied et signe de Babinski, qui firent poser le diagnostic d'une lésion de la capsule interne gauche dont la nature était indéterminée.

Plus souvent encore, l'intrication de symptômes discordants empêche un diagnostic de localisation précis, et fait plutôt penser, si l'on n'a pas connaissance de la tumeur primitive, à une affection diffuse du névraxe. Il n'est pas rare d'ailleurs que l'existence de signes d'*irritation méningée* oriente le diagnostic vers une hémorragie méningée ou une méningite : tel le cas de Garin, Plauchu et Masson, celui de Loiseau, celui de Grewall et Kelly.

Aussi peut-on dire, c'est d'une façon exceptionnelle que l'examen clinique a permis de conclure à l'existence d'une tumeur cérébrale et de décider une intervention. Encore cette intervention a-t-elle été plus souvent une simple

trépanation décompressive (obs. I, obs. de Babinski, Jarowski et Béthoux), que l'ablation d'une masse tumorale (obs. III).

L'examen du *fond d'œil* donne souvent les renseignements importants qu'on lui demande en pareil cas. Dans nos observations I et III, il existait une stase papillaire des plus nettes, comme dans le cas de Babinski. Dans celui de Garin, Plauchu et Masson, on notait un œdème de la papille gauche avec vaisseaux dilatés. Par contre, le fond d'œil était strictement normal dans d'autres cas (Gordon), souvent il n'est pas signalé dans les observations que cet examen ait été pratiqué.

Le liquide céphalo-rachidien présente des caractères assez inconstants.

Plusieurs fois la ponction lombaire a retiré un liquide franchement *hémorragique* (Garin) ou *xanthochromique* (Gaté), mais souvent aussi le liquide reste parfaitement clair (obs. I, Loiseau, Hassin).

Ce liquide présente parfois une très forte hypertension (plus de 100 au manomètre de Claude en position couchée dans notre observation I, 30 dans l'observation de Gaté et Boyer).

L'albumine y est souvent en quantité anormale ; dans les observations de Gaté, de Garin, on notait des chiffres de 2 gr. pour 1000 et davantage ; il est vrai que dans ces deux observations le liquide était hémorragique ou xanthochromique et contenait une forte proportion d'éléments figurés. Par contre, il y a 0 gr. 85 d'albumine dans le L. C. R. non hémorragique du malade de Loiseau, 0 gr. 40 dans notre observation I. Nous n'avons trouvé signalée nulle part une véritable dissociation albumino-cytologique.

Le chiffre des globules blancs atteint souvent des proportions considérables (200 éléments dans le cas de Garin),

mais ici encore il faut tenir compte de l'hémorragie méningée associée. Par contre, dans notre cas I, l'examen à la cellule de Nageotte a montré 6 éléments par millimètre cube. Il s'agit généralement de lymphocytes. La recherche de cellules néoplasiques et plus particulièrement du pigment mélanique n'a jamais fait l'objet d'une étude spéciale.

Signalons enfin que dans tous les cas où elles ont été pratiquées les diverses réactions biologiques du L. C. R. se sont montrées normales, sauf dans le cas de Loiseau, où la réaction du benjoin colloïdal montrait une précipitation dans les dix premiers tubes.

Les radiographies du crâne, signalées dans quelques rares observations (Babinski) n'ont jamais montré d'anomalies.



L'évolution des tumeurs mélaniques secondaires du système nerveux central se fait *rapidement* vers la mort, fait que nous avons déjà remarqué à propos des tumeurs mélaniques primitives. Sans doute faut-il ajouter ici que la coexistence très fréquente de nombreux foyers métastatiques disséminés intervient dans les progrès rapides de cette évolution.

Parfois la mort survient dans les jours qui suivent une intervention sur la tumeur cérébrale (Babinski, observations I et III) ou sur un autre foyer mélanique primitif ou secondaire (Bonnet, Gordon).

Souvent elle est précédée de l'apparition ou de la recrudescence des phénomènes méningés (Pol, Loiseau), de phénomènes convulsifs (Gaté et Boyer), d'hyperthermie (Gordon). Il est probable que la production de petits foyers hémorragiques joue un rôle important dans l'apparition ra-

pide de ces symptômes. Rarement l'évolution des accidents nerveux dépasse 5 à 6 mois.



Le diagnostic de ces tumeurs est toujours très délicat et hérissé de difficultés. Sans doute, la notion d'une tumeur mélanique en évolution ou récemment opérée a une importance considérable dans la discussion du diagnostic, surtout s'il existe d'autres métastases viscérales ou cutanées qui donnent la signature de l'envahissement néoplasique (Gaté et Boyer, Loiseau, Ball, Dumitresco-Mante).

Mais trop souvent l'existence du foyer primitif échappe, ou bien un très long temps (8 ans dans le cas de Pol) s'est écoulé entre l'ablation de la tumeur primitive et l'éclosion des accidents nerveux.

Aussi dans ces cas-là le diagnostic est-il très malaisé, et nous nous retrouvons à peu près devant les mêmes difficultés qu'à propos des tumeurs mélaniques primitives.

Parfois l'existence de signes d'hypertension intra-cranienne, de stase papillaire, de signes précis de localisation, fait poser avec une quasi certitude le diagnostic de tumeur cérébrale et la nature même de cette tumeur n'est révélée qu'ultérieurement. Mais bien souvent la diffusion des symptômes, l'existence de signes d'irritation méningée, l'atteinte de l'état général, orientent plutôt vers l'hypothèse d'une affection inflammatoire diffuse du névraxe ou vers celle d'une affection méningée (hémorragie ou méningite).

Seule alors la recherche minutieuse d'un foyer néoplasique primitif ou, peut-être, la recherche des éléments mélaniques dans le liquide céphalo-rachidien, seraient susceptibles d'apporter quelques éclaircissements au problème.

CARACTÈRES ANATOMIQUES

Les caractères anatomiques des tumeurs mélaniques secondaires du système nerveux central nous sont mieux connus que leurs signes cliniques ; bien des observations, en effet, qui ne signalent que d'une manière très concise les symptômes cliniques, ou même n'en font aucune mention, rapportent minutieusement les moindres détails anatomiques et histologiques.

Siège et aspect des tumeurs.

Une remarque préliminaire s'impose tout d'abord. En maints endroits nous avons vu que l'on insistait sur la rareté des nodules métastatiques dans l'intérieur même de la substance cérébrale ; on l'opposait à la fréquence des métastases méningées et plusieurs auteurs, à propos de leurs observations, font remarquer le caractère exceptionnel des mélanomes intra-cérébraux qu'ils ont trouvés.

Les métastases intra-cérébrales sont peut-être peu fréquentes pour les autres tumeurs ; mais, si l'on envisage le cas particulier des tumeurs mélaniques, on voit que *presque toutes* les observations de mélanomes secondaires du système nerveux font mention de nodules tumoraux situés en plein parenchyme nerveux. Il est vrai que bien des références adjointes à ces observations concernent indifféremment les mélanomes secondaires et les mélanomes primitifs ; ceux-ci, nous l'avons vu, sont souvent à localisation presque exclusivement méningée. De là, probablement, est née une confusion, et s'il est exact de dire que les tumeurs mélaniques primitives du système nerveux présentent souvent un caractère diffus, sans formation de nodules intra-

cérébraux, les tumeurs secondaires, par contre, réalisent le plus souvent ce dernier aspect. Il n'y a, pour s'en convaincre, qu'à lire les nombreuses observations dont nous donnons la référence.

La caractéristique essentielle des mélanomes secondaires est donc de se présenter sous forme de *nodules circonscrits*. Le plus souvent ces nodules siègent en pleine substance cérébrale : le fait est déjà signalé dans les observations de BEHIER, de PILLIET, de POL, de LACAPÈRE et BABONNEIX ; nous le retrouvons dans les observations plus récentes de BABIŃSKI, JARKOWSKI et BETHOUX, de GORDON, de GATÉ et BOYER, de GARIN, PLAUCHU et MASSON, de LOISEAU, enfin dans les observations I et III que nous rapportons.

Parfois, ces nodules tumoraux occupent la substance blanche du cerveau ; souvent ils prédominent dans la substance grise, affleurent la surface de l'écorce et déterminent à ce niveau une coloration brun noirâtre des méninges ; mais il n'est pas rare de constater que l'aspect extérieur du cerveau est normal.

Parfois l'envahissement néoplasique semble intéresser simultanément les méninges et la substance nerveuse, au moins pour une partie des nodules tumoraux (Pilliet, Dumitresco-Mante, R. C. Hamill, Garin).

Parfois les méninges semblent seules intéressées, comme dans le cas de Hassin et Bassoe qui ont trouvé une volumineuse tumeur mélanique des méninges dans la région de la queue de cheval, sans autre participation médullaire ou cérébrale. Jamais, sauf dans l'observation de Weimann, qui est discutable quant à la nature primitive ou secondaire de la tumeur, nous n'avons vu signalé l'aspect d'envahissement diffus des méninges par le processus mélanique.

Le nombre des nodules tumoraux est très variable ; il est parfois réduit à deux ou trois, mais il est absolument

exceptionnel de rencontrer un nodule unique ; lorsque ce fait semble réalisé, des coupes en série du névraxe montrent qu'il existe çà et là d'autres petits nodules. Par contre le nombre de ces nodules est souvent considérable : notre observation I en est une illustration typique, l'abondance des tumeurs mélaniques était telle qu'il était impossible de les dénombrer exactement, et on en trouvait dans les hémisphères cérébraux, dans le cervelet et dans la protubérance.

Leur *taille* est également variable, et probablement en rapport avec l'âge de la métastase et l'importance du processus hémorragique qui l'accompagne si fréquemment. Il n'est pas rare d'observer une tumeur en partie hémorragique de grande dimension, comme dans l'observation de Babinski, où il existait un volumineux foyer tumoral du lobe frontal droit, de 5 cm. 5 sur 3 cm. 5 ; comme dans notre observation I où une métastase du lobe frontal gauche atteint le volume d'un gros œuf de poule. D'autres nodules sont plus petits, au contraire, comme une cerise, un pois, une lentille, et tous les intermédiaires sont possibles.

Leur forme est généralement arrondie ou ovalaire. Dans la substance cérébrale même, la tumeur est d'ordinaire bien séparée du tissu nerveux environnant, alors que dans les zones qui touchent aux méninges les limites perdent de leur netteté. Leur coloration varie du noir franc au gris noirâtre. Certains territoires même peuvent paraître à l'œil nu complètement dépigmentés et avoir un aspect translucide.

Mais un des caractères les plus importants de ces mélanomes secondaires, est de s'accompagner d'*hémorragies*. Celles-ci peuvent réaliser un véritable lac sanguin, occupant le centre de la tumeur (Babinski, obs. I), parfois même s'ouvrant à l'extérieur dans les méninges (Gaté et Boyer). D'autres fois le nodule tumoral apparaît sous forme d'une

masse brun noirâtre, lisse et brillante à la coupe, qui lui donne l'aspect d'un foyer d'infarctus ; ailleurs encore on distingue dans le nodule une zone formée de tissu tumoral et une zone formée par l'hémorragie, qui souvent entoure la première en couronne ou en croissant. Ces différents aspects peuvent se rencontrer simultanément comme dans notre observation I. La coloration noire des tumeurs n'est donc pas due exclusivement à la présence de mélanine et les hémorragies associées interviennent pour une grande part, surtout quand le sang a été fixé et durci par l'action des fixateurs. On ne peut conclure à l'existence d'une tumeur mélanique sur le simple aspect macroscopique, et les techniques histologiques destinées à mettre en évidence le pigment mélanique sont nécessaires pour affirmer ce diagnostic.

Ces hémorragies, si fréquentes et souvent si abondantes, expliquent sans doute la rapidité avec laquelle se modifient les symptômes au cours de l'évolution ; elles expliquent la présence de sang dans le liquide céphalo-rachidien, plusieurs fois signalée. Elles peuvent donner lieu parfois à des difficultés spéciales et, dans la III^e observation que nous rapportons, l'hémorragie provenant d'énormes vaisseaux qui remplissaient la tumeur, rendait particulièrement difficile la tâche du chirurgien. Comme M. le Professeur Guillaïn l'a fait remarquer, la facilité avec laquelle elles se produisent sous des influences minimes, comme par exemple les modifications de pression du liquide céphalo-rachidien, incitent à la plus grande prudence dans l'emploi de la ponction lombaire et contre-indiquent formellement lorsque cette exploration est pratiquée, des soustractions trop importantes de liquide.

CARACTÈRES HISTOLOGIQUES

Au point de vue histologique nous retrouvons à peu près les mêmes aspects que ceux qui nous ont frappés à l'examen des tumeurs mélaniques primitives. Même variété, même difficulté de schématiser la description et de la ramener à un ou plusieurs types fondamentaux.

Ici aussi le seul caractère essentiel est la présence de *cellules pigmentées* : leur taille, leur forme, sont variables ; elles peuvent être allongées, fusiformes, être pourvues de prolongements ramifiés, se présenter au contraire sous une forme arrondie, ovale ou polygonale. Leur particularité propre est de contenir des inclusions de mélanine, révélées telles par les techniques histologiques spéciales sur lesquelles nous nous sommes déjà étendu. Le pigment, ici encore, peut apparaître sous forme d'une très fine poussière parsemant le protoplasme, ou se grouper en sphérules plus volumineuses, ou bien, plus abondant encore, il peut remplir tout le corps cellulaire et en masquer les moindres détails. Sans doute, tout au moins pour une partie de ces éléments, s'agit-il de cellules phagocytaires qui se sont chargées de mélanine, car on peut les trouver à certaine distance des cellules tumorales proprement dites. Sans doute aussi, la méthode de la dopa-réaction de Bloch, que des difficultés techniques rendent en général irréalisable dans l'examen histologique de ces tumeurs, mettrait-elle en évidence des mélanoblastes tumoraux, qui, avec les méthodes usuelles, ne paraissent pas pigmentés.

Le groupement de ces cellules tumorales réalise des aspects structuraux très divers. Parfois, c'est le cas de notre observation I, c'est aussi celui de l'observation de Babinski, Jarkowski et Béthoux, l'aspect histologique ressemble tout

à fait à celui d'un sarcome fusocellulaire par la forme et la disposition des éléments qui composent la tumeur. D'autres fois, au contraire (cas de Garin, Plauchu et Masson, de Bonnet), l'aspect est beaucoup plus voisin de celui d'un épithélioma. Dans le cas de Gordon, le tissu tumoral se montre formé par l'accumulation de cellules rondes, étroitement juxtaposées ; dans l'observation de Loiseau, les cellules, fusiformes, ont un aspect qui « rappelle celui des léiomyocytes ou mieux de la cellule de Schwann », et s'ordonnent en faisceaux entrecroisés ou tourbillonnants réalisant un aspect remarquablement homogène.

L'ordination *périvasculaire* des éléments tumoraux, que l'on trouve si souvent réalisée dans les mélanomes primitifs du système nerveux, se rencontre aussi quelquefois dans les mélanomes secondaires. Dans l'observation déjà ancienne de Pilliet (1887), nous trouvons une description de boyaux de cellules mélaniques, centrés par un vaisseau dilaté, qui rappelle tout à fait l'aspect observé dans plusieurs tumeurs mélaniques primitives, notamment celle de notre observation II. Pilliet insiste sur cet aspect « périthélial » très remarquable. Dans d'autres observations, celle de KAT-SURADA, celle de Hassin et Bassoe, celle de Gaté et Boyer, les auteurs signalent également la disposition périvasculaire des cellules tumorales, soit dans l'ensemble, soit dans certaines parties seulement de la tumeur.

Bien souvent, enfin, l'aspect histologique est essentiellement *polymorphe*, et, suivant les points de la préparation que l'on considère, on observe des types de structure très différents. Ainsi, dans notre observation III des zones très pigmentées voisinent avec des zones qui sont presque dépourvues de mélanine ; par endroits, les cellules tumorales fusiformes se disposent en faisceaux intriqués ; par endroits, un réseau fortement pigmenté semble les enserrer dans ses

mailles ; par endroits, les cellules chargées de pigment sont simplement juxtaposées. Dans la II^e observation que Loiseau rapporte dans sa thèse (p. 43), l'examen histologique des métastases montre par endroits des alvéoles formés de petites cellules rappelant les cellules naeviques, ailleurs on trouve des îlots de cellules fusiformes et rameuses. L'observation de R. C. HAMILL montre aussi dans la même tumeur des types cellulaires très divers.

La plupart des observations signalent l'absence de véritable stroma, ou tout au moins sa pauvreté. En général, les nodules tumoraux sont presque uniquement composés de cellules néoplasiques, présentant la variété de forme et de groupements que nous venons de signaler, et l'on ne trouve guère de tissu conjonctif qu'au voisinage immédiat des vaisseaux sanguins.

Les *vaisseaux sanguins* sont en général le siège d'un développement et d'une dilatation considérables. Le fait est signalé dans presque toutes les observations de mélanomes secondaires et paraît encore plus frappant que dans celles concernant des mélanomes primitifs. À côté de vaisseaux nettement reconnaissables à leur paroi et à une mince couche de tissu conjonctif qui les entoure, il existe d'ailleurs souvent de vastes lacs sanguins (observation III, observation de Babinski) qui ne possèdent pas de paroi propre et qui sont limités seulement par des travées de cellules néoplasiques.

Parfois on peut noter l'existence de grains de pigment dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Parfois aussi on voit des cellules pigmentées au milieu des éléments qui remplissent la lumière des vaisseaux ou les lacs hématiques (obs. III).

Cet énorme développement des vaisseaux sanguins explique la fréquence et l'importance des *foyers hémorra-*

giques que l'on constate au sein des nodules tumoraux ou à leur périphérie. A la limite de l'hémorragie et de la tumeur, on reconnaît par endroits des cellules pigmentées au milieu de débris cellulaires impossibles à identifier.

Il n'est pas rare enfin, en plus des zones nettement hémorragiques, de voir des territoires de *Nécrose* complète, dans lesquels aucune structure ni aucun aspect cellulaire ne peut être reconnu.

Le polymorphisme extrême des mélanomes secondaires du système nerveux central est tout à fait comparable à celui qu'on observe dans les mélanomes primitifs ou secondaires siégeant dans d'autres organes. Toutes les publications sur les tumeurs mélaniques de la peau, du globe oculaire, ou de tout autre organe, en font foi. Aussi n'est-on pas surpris de constater qu'il est impossible de reconnaître des aspects histologiques spéciaux aux tumeurs mélaniques relevant de tel ou tel foyer primitif. C'est ainsi que nous voyons les tumeurs oculaires donner aussi bien des métastases d'aspect sarcomateux fusocellulaire (Babinski), que des aspects polymorphes comme celui de notre observation III, ou une tumeur à cellules rondes comme dans l'observation de Gordon. De même les métastases des tumeurs cutanées présentent les types histologiques les plus divers. Il est impossible, sur le simple examen au microscope d'un nodule cérébral ou méningé, de dire s'il est primitif ou secondaire, pas plus que de présumer le siège de la tumeur primitive, même d'une façon approximative.

*
**

L'examen anatomique montre en général, à côté des tumeurs mélaniques secondaires du système nerveux, de nombreuses autres métastases réparties dans tout l'orga-

nisme. Dans certains cas cette dissémination est extrêmement développée (cas de Loiseau, de Gordon, de Hassin et Bassoe, de Ball, de Gaté et Boyer), et on a insisté en particulier sur la fréquence des métastases pulmonaires. Parfois les noyaux métastatiques sont achromiques et ne présentent pas de coloration brune ou noire visible. On a insisté, en outre, sur l'imprégnation par le pigment mélanique des éléments du système réticulo-endothélial (endothélium vasculaire, histiocytes, foie, rate) sans qu'il y ait véritablement formation de métastases.

La coexistence quasi constante de métastases disséminées, dans le cas de tumeur mélanique secondaire du système nerveux, est à opposer à ce qu'on observe généralement dans le cas de tumeur mélanique primitive. Aussi peut-on dire que lorsqu'une autopsie révèle l'existence de nodules mélaniques viscéraux à côté d'un mélanome du système nerveux, le caractère primitif de cette tumeur paraît extrêmement peu certain, et l'on doit d'autant plus s'attacher à la recherche d'un autre foyer mélanique originel.

*
* *

La voie suivie par les métastases, depuis la tumeur primitive jusqu'au système nerveux central, peut n'être pas toujours la même. Nous faisons abstraction, bien entendu, des cas où le développement extensif d'une tumeur de l'orbite atteint la cavité crânienne sans qu'il y ait à proprement parler essaimage de la tumeur. Dans bien des circonstances, celles par exemple de notre observation I, la dissémination extrême des nodules tumoraux dans les points les plus variés de l'encéphale semble bien plaider en faveur d'une origine *embolique* et d'une généralisation par voie *sanguine*. La voie *lymphatique* doit être sans

doute incriminée dans d'autres cas, et expliquerait peut-être les métastases localisées aux méninges et à l'écorce, avec intégrité relative de la substance nerveuse. Paviot, en effet, voit dans l'absence de lymphatiques dans le tissu nerveux, au-delà des gânes vasculaires, la raison de ces localisations. Hassin et Bassoe se sont demandés si le transport des cellules tumorales par le liquide céphalo-rachidien,ensemencé par une première localisation mélanique, ne rendrait pas compte des mélanomes disséminés qu'ils ont trouvés dans les méninges cérébro-spinales.

Signalons enfin qu'à propos des mélanomes secondaires du système nerveux central, Gordon a repris une théorie soutenue avant lui par d'autres auteurs (Bostrom), à savoir que les tumeurs métastatiques seraient le résultat d'une irritation de certains éléments des parois vasculaires par des produits élaborés au niveau de la tumeur primitive et déterminant une évolution spéciale de ces éléments. Cela expliquerait l'existence de pigmentation mélanique au voisinage des vaisseaux à distance de la tumeur (Katsurada, Baumecker) et la présence de jeunes cellules tumorales indifférenciées dans les espaces péri-vasculaires (Roessle). Il ne s'agit là, en réalité, que d'hypothèses qui demanderaient plus ample vérification.

*
* *

De cette étude des tumeurs mélaniques secondaires du système nerveux central, nous pouvons donc retenir leur extrême variété, tant au point de vue de leurs manifestations cliniques qu'au point de vue de leur structure histologique. Les caractères les plus saillants tirés de leur étude sont : la multiplicité des localisations dans le système nerveux, l'aspect nodulaire circonscrit de ces formations, qui s'op-

pose à l'aspect diffus plus commun dans les mélanomes primitifs, l'association presque constante de métastases nombreuses dans les autres organes. Ces caractères joints bien entendu à la connaissance d'une tumeur primitive cutanée, oculaire ou autre — sont les moyens les plus fidèles de les reconnaître des tumeurs mélaniques primitives de même siège, alors que l'examen histologique seul s'avère impuissant à faire cette discrimination.

CONCLUSIONS

1° Parmi les tumeurs mélaniques du système nerveux central, il convient de distinguer :

des tumeurs *secondaires*, les plus fréquentes ;

des tumeurs *primitives*, beaucoup plus rares, mais dont l'existence est affirmée par un certain nombre d'observations incontestables.

2° La nature primitive d'une tumeur mélanique du Système Nerveux est rendue très improbable par la présence, dans l'organisme, d'une autre tumeur maligne pigmentée ; par contre, le caractère primitif n'est pas infirmé par la présence de naevi pigmentaires bénins ou de toute autre formation pigmentaire bénigne.

3° Les aspects cliniques réalisés par les tumeurs mélaniques du système nerveux, primitives ou secondaires, sont extrêmement variés et posent presque toujours des problèmes diagnostiques insolubles ; aucun caractère distinctif ne leur appartient en propre ; seule la recherche du pigment mélanique dans le liquide céphalo-rachidien serait susceptible de fournir un élément utile à la solution de ce problème.

Une des particularités cliniques les plus constantes, est la *rapidité* de l'évolution.

4° Les tumeurs primitives réalisent souvent des *lésions diffuses*, frappant principalement les méninges molles crâniennes et rachidiennes, accessoirement la substance nerveuse cérébrale ou médullaire ; plus rarement elles se présentent sous forme de tumeurs circonscrites siégeant dans les méninges ou dans les centres nerveux ; il s'agit alors en général de tumeurs intra-médullaires. A l'inverse, les tumeurs secondaires affectent en général la forme de *nodules circonscrits*, souvent en nombre élevé, qui siègent de

préférence au sein même de la substance nerveuse. Elles succèdent le plus souvent à des tumeurs malignes de la peau ou de l'œil.

5° La structure histologique des mélanomes du système nerveux est éminemment variable ; seule la présence de cellules tumorales chargées de pigment mélanique, comme les mettent en évidence des méthodes de coloration spéciales, est le caractère commun à de multiples aspects morphologiques. Parmi ces aspects, la disposition *périvasculaire* des éléments tumoraux est celle qu'on observe avec le maximum de fréquence.

La constatation de tel ou tel type cellulaire ou structural permet seulement d'appliquer à une tumeur donnée une appellation morphologique, et nullement de préjuger son origine blastodermique. Les aspects les plus différents peuvent en effet s'observer côte à côte dans la même tumeur.

6° Les tumeurs mélaniques primitives semblent avoir dans la plupart des cas une *origine méningée*, et dérivent probablement des cellules pigmentées qui se trouvent normalement dans les méninges molles. Les travaux modernes sur les tumeurs mélaniques cutanées, sur l'origine embryologique des méninges, sur la maladie de Reckeinghausen permettent de rapprocher les mélanomes du système nerveux des autres formations pigmentées anormales de l'organisme. L'étude des tumeurs mélaniques du système nerveux central apporte quelques nouveaux arguments à la théorie de l'origine nerveuse des formations pigmentaires.

Vu : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
G. GUILLAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE (Th.) et HORNET (Th.).— Chromatophores à l'intérieur de la moelle dans la syringomyélie. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 29 juin 1935. T. CXIX, p. 992.
- ASCHOFF. — Path. Anat. I. Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste.
- AUBIN et RUPPE. — Deux cas de tumeurs mélaniques de la cavité buccale. *Soc. de Stomatologie*, 22 déc. 1931.
- AUDRY. — A propos d'une achromie zostériorforme. Le mélanoblaste est-il autre chose qu'une cellule nerveuse ? *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, avril 1925, pp. 244 et s.
- BABINSKI (J.), JARKOWSKI (J.) et BETHOUX. — Sarcome mélanique du cerveau à foyers multiples consécutif à une néoplasie de la choroïde de même nature. *Revue neurologique*, 1922, p. 231.
- BAILEY. — Intracranial Tumors. (Baillière, Tindall et Cie, édit., Londres) 1933, pp. 152 à 155.
- BALL. — Malignant melanoma, a case report. *The American Journal of Cancer*, 1934, T. 21, n° 4, p. 805.
- BAUMECKER (H.). — Zur frage der primären Entstehens und der Wachstums bedingungen des Melanoms in Gehirn. *Frankfurt Zeitsch. f. Path.*, 1929, T. 37, p. 118.
- BECKER. — Melanotic neoplasms of the skin. *The American Journal of Cancer*, 1934, T. 22, n° 1, p. 17.
- BEHIER. — Mélanosarcome du cerveau. *Archives générales de Médecine*, 1838, T. III, p. 286.

- BELL. — Primary melanosa sarcoma of the spinal arachnoïd. *J. Coll. Surgeons Australia*, 1930, 3 p., 279 bis, 280.
- BERARD, CREYSSEL et DARGENT. — Tumeur de la gaine du médian apparue chez une malade guérie d'une tumeur mélanique de l'aisselle. *Lyon Chirurgical*, janv.-fév. 1935, p. 115.
- BERGER et VAILLANCOURT. — Ganglioneurome mélanique. *Bulletin du Cancer*, mars 1934, n° 3.
- BERBLINGER. — Ein Beitrag zur epithelialen genese des Melanins. *Virchows Archiv f. P. A.*, 1915, T. 219, p. 328.
- BERTRAND (Ivan) — Techniques histologiques de Neuropathologie (Masson, édit.).
- BJORNEBOE (M.). — Primäres Melanosarkom des gehirns, massenhafte Noevi pigmentosi der Haut, ausgedehute Fibromatose der Hautnerven. *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.*, 1934, T. 47, n° 3, p. 363.
- BLASI (de). — Un melanosa rcom primitivo del midollo spinale. *Pathologica (Genova)*, 1930, 22, p. 606-613.
- BLOCH (BRUNO). — Les naevocarcinomes. *Paris Médical*, 21 février 1925, pp. 161-170.
- BLOCH (BRUNO). — Rapport au II^e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. *Strasbourg*, 1923 (Masson).
- BLOCH (BRUNO). — Chemische Untersuchungen über das spezifische pigmentbildende Ferment Haut (die Dopaoxydase). *Zeit. f. Phys. Chemic.*, 1917, XCIII.
- BLOCH (BRUNO) et RYHINER. — Histochemische studien in überlebendum Gerverbe über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. *Zeit. f. d. ges. exp. Medizin*, 1917.
- BLOCH (BRUNO) et LOFFLER. — Untersuchungen über die Bronzefärbung der Haut bei Morbus Addisoni. *Deut. Archiv f. Klin. Medizin*, 1917, Bd. 121.
- BOESCH. — Ein fall von primären Melanosarkom des Zentral-

- nervensystem bei multipler sklerose. *Zentralbl. für inneren Medizin*, 1912, T. 33, p. 917.
- BOIT (HANS). — Chromatophoroma (Ein fall von chromatophoroma durae matris spinalis, Beitrag zur Kenntnis des chromatophoroma spinale). *Frankfurt. Zeitschr. f. Path.*, 1907, T. I, p. 248.
- BONNET. — La mélanose et les tumeurs mélaniques. *Thèse*, Lyon, 1910-1911.
- BORREL. — Naevus et naevocarcinome. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1914, n° 18, p. 644.
- BOSTROEM. — Das Chorionepitheliom. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, T. 76, p. 293.
- BOUIN — *Éléments d'Histologie*, 1932 (F. Alcan, édit.)
- BRESCHET. — Considérations sur une altération organique appelée dégénérescence noire. *Journal de Physiologie de Magendie*, 1821, p. 354.
- BRONIATOWSKY. — Über das Pigment der Pia Mater im Bereich der Medulla oblongata. *Iuug. Diss.* 1911 (Zurich).
- BROWN (S.-E.) et BASSOE (P.). — Multiple melanotic tumor of the nervous system. *Chicago neurological Society*, 15 mars 1928, *Archives of Neurology and Psychiatry*, déc. 1928, p. 1375.
- BUSCHOLTZ. — Casuistische Beitrag zur Kenntnis der Carcinome des Centralnervensystem. *Monatschr. f. Psych. u. Neurol.*, 1898, Bd III-IV
- CANTELMO. — Le mélanoblastome. *Arch. italiano di Chirurgia*, mai 1931, n° 2.
- CORNIL (L.), HECKENROTH (F.), MOSINGER (M.) et SYLVAS. — Remarques anatomiques sur un cas de naevo-épithéliome mélastatique achromique, apparu trois ans après l'extirpation d'un mélanome oculaire. *Bulletin du Cancer*, 1933. T. XXII, p. 297.

- DARIER. — Des naevocarcinomes. *Bulletin du Cancer*, 21 novembre, 1913.
- DAWSON. — *Melanomata ; their morphology and histogenesis.* *Edinburgh medical Journal*, 1925, p. 501.
- DECKNER. — Clinique du Mélanome. *Bruns'Beitrag für Klinische Chirurgie*, 23 déc. 1931, n° 2.
- DEMIEVILLE. — Ueber die Pigmentflecke der Haut. *Virchows Archiv*. T. 81, p. 333.
- DIECKMANN. — Primäre mélanocytoblastose der Pia Mater. *Virchows Archiv*, janvier 1930, T. 275, p. 785.
- DIVRY. — A propos d'un artefact (précipité dû au formol) en histopathologie nerveuse. *Journal belge de neurologie et de psychiatrie*, janv. 1935.
- DOBBERTIN. — Beitrag zur Kasuistic der geschwülste. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1900, T. 28, p. 52.
- DUMITRESCO-MANTE, DULUGEA, STOIA et IONESCO CRAIOVA. — Mélanosarcome hépatique. Recherches cliniques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, p. 654.
- EISELT. — Ueber Pigment Krebs. *Vierteljahrschr. f. prakt. Heilk.*, 1861, T. LXX, p. 107 ; 1862, T. LXXXVI, p. 46.
- ESSER. — Ueber eine seltene Rückenmarks geschwulst (chromatophoroma). *Deutsch. Zeitr. f. Nervenhe.*, 1907, T. 32, p. 119.
- EWING. — Neoplastic diseases, 1928 (Saunders et Cie, édit.).
- EWING. — Problems of Melanom. *British Medical Journal*, 22 novembre 1930.
- FARNELL (F.-J.) et GLOBUS (J.-H.). — Primary melanoblastosis of the leptomeninges and brain. *Archives of Neurology and Psychiatry*, avril 1931.
- FICK. — Histogenese der sogenamter Endotheliome der Dura Mater. *Virchows Archiv*, T. 208, p. 358.

- FLEXNER. — The development of the meninges in Amblystoma. *Contrib. Embryol.*, 1929. T. 20, n° 31.
- FOOT (N.-C.). — On the silver impregnation of melanotic tumors. *American Journal of Pathology*, 1931, 7, p. 619.
- FOOT (N.-C.). — Concerning the histology of melanoma. *American Journal of Pathology*, mai 1932, p. 309.
- FOOT (N.-C.). — A technique of silver impregnation for general laboratory purpose. *American Journal of Pathology*, 1932, p. 245.
- FOOT (N.-C.) et ZEEK (P.). — Two cases of melanoma of the Meninges with autopsy. *American Journal of Pathology*, 1931, 8, p. 605.
- GALLAVARDIN et VARAY. — Etude sur le cancer secondaire du cerveau, du cervelet et de la moelle. *Revue de Médecine*, juin 1903, p. 441 ; juillet 1903, p. 561.
- GARCIN (R.), BERTRAND (I.), THEVENARD (A.) et SCHWOB (R.). — Sur un cas de mélanoblastome diffus primitif des centres nerveux. Etude anatomo-clinique. *Revue Neurologique*, 1933. T. II, p. 828.
- GARIN, PLAUCHU et MASSON. — Naevocarcinome de la joue avec métastases cérébrales se traduisant par un tableau d'hémorragie méningée d'allure paroxystique. *Lyon Médical*, juin 1932, p. 803.
- GATE et BOYER. — Néoplasme cutané avec généralisation à caractères mélaniques. *Lyon Médical*, 13 mars 1932, p. 330.
- GERNEZ, CIVATTE et A. DUPONT. — A propos d'un mélanome malin. *Bulletin du Cancer*, 1930, p. 394.
- GORDON. — Melanomatous metastasis of central nervous system. *Journal of the Nervous and Mental Diseases*, décembre 1931, n° 6.
- GRAHL. — Augeborener ausgedehnter Naevus pigmentosus in verbindung mit Pigment-Flecken in Gehirn. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allgm. Path.*, 1906. T. 39, p. 66.

- GREWAL et KELLY. — Cerebral metastatic melanoma simulating cerebrospinal meningitis and encephalitis. *Psychiatric Quart.*, avril 1934, 27, p. 363.
- GRENIER. — Etude sur le cancer secondaire du Cerveau. *Thèse Toulouse*, 1897-1898.
- GUILLAIN (G.). — Etudes Neurologiques, 3^e série (Masson).
- GUILLAIN (G.) et DARQUIER. — Sarcome mélanique du cerveau. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 décembre 1926, p. 1788.
- HAMILL (R.C.). — Report of a case of melanosis of brain, cord and meninges. *Journal of the nervous and mental diseases*, 1908, p. 594.
- HAMILL et ROTHSTEIN. — Transact. of the *Chicago pathol. Soc.*, 1909, 7, n° 9.
- HARRISSON (R.G.). — Neuroblast versus sheath cell in the development of peripheral nerves. *J. Comp. Neurol.*, 1924, 37, p. 123.
- HARTMANN, BERGERET et PEYRON. — Deux cas de mélanomes. *Bulletin du Cancer*, 1918, p. 645.
- HARVEY (S.). et BURR (H.). The development of the méninges. *Archives of Neurology and Psychiatry*, mai 1926, p. 545.
- HARVEY (S.), BURR (H.) et VAN CAMPENHOUT (E.). — Development of the meninges. *Archives of Neurology and Psychiatry*, avril 1933, n° 4.
- HASSIN (G.) et BASSOE (P.). — Disseminated sarcomatosis (melanoblastoma ?) of the central nervous system and the meninges. *Archives of Neurology and Psychiatry*, mai 1929, p. 1087.
- HELMANN. — Ueber melanosarkomatose der Pia Mater. *Zentrbl. f. Allgm. Path. u. path. Anat.*, 10 oct. 1931, n° 10, p. 369, T. 52.
- HESSE. — Ein fall von Melanose und primärer Chromatophoro-

- men der Meningen. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allgm. Path.*, 1923, T. 71, p. 705.
- HIRSCHBERG (A.). — Chromatophoroma medullae spinalis : ein Beitrag zur Kenntnis der primären chromatophoroma des Zentralnervensystem. *Virchows Archiv*, 1906. T. 186, p. 229.
- JAKOB (H.). — *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, 1934. T. 133, p. 167.
- JAMESON et BRAMWEL. — Mélanotic sarcoma primarily of the skin, secondarily of the brain and other organs. *Edinburgh medical Journal*, juillet 1887.
- KASANIN (J.) et CRANK (R.-P.). — Melanoblastoma of the Leptomeninges. *Archives of Neurology and Psychiatry*, nov. 1933, p. 1178.
- KATSURADA. — Über eine bedeutende Pigmentierung der Kapillarendothelien im Gehirn bei einer ausgedehnten Melanosarkomatose. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1902, T. 32, p. 193.
- KIEL. — Diffuses melanom der weichen Hirn und Rückenmarkshaut. *Zentrbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1922, T. 33, p. 393.
- KOELICHEN. — Chromatophoroma medullae spinalis. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol.*, 1916. T. 31.
- KRAFT. — Über primäre diffuse melanosarkomatose der weichen Hirn und Rückenmarkshaut. *Zbl. f. Neurol.*, 1929, T. 54, p. 56.
- KUBIE et DAVIDSON. — The ammoniacal silver solutions used in neuropathology. Their staining properties, chemistry and methods of preparation. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1928. T. 19, p. 888.
- LACAPERE et BABONNEIX. — Présentation de pièces provenant de l'autopsie d'un malade atteint de mélanosarcome. *Bull. de la Société Anatomique*, juillet 1902, p. 704.
- LACKERBAUER. — Über primärediffuse melanosarkomatose der

- Pia Mater. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, 1933: T. 144, p. 284.
- LAENNEC. — *Bulletin de la Faculté de Médecine*, 1806, n° 2.
- LAENNEC. — *Traité de l'auscultation médicate*, 1826. T. II., p. 26.
- LAIDLAW. (G.-F.). — Silver staining of the endoneurial fibers of the cerebrospinal nerves. *American Journal of Pathology*, 1930, n° 6, p. 435.
- LAIDLAW (G.-F.). — Silver staining of the skin and its tumors. *American Journal of Pathology*, 1929, n° 5, p. 239.
- LEARY (T.) et EDWARDS (E.). — The subdural space and its linings. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1933. T. 29, p. 691.
- LETULLE. — *Anatomie Pathologique*, T. I, p. 185.
- LINDBOM. — Ett fall of chromatophora duræ matris spinalis Hygiea (*Stockholm*), 1912. T. 74, p. 198.
- LOISEAU (F.). — Un cas de naevo-carcinomatose généralisée avec métastases intra-cérébrales. *Thèse Paris*, 1935.
- LUA (M.). Ueber das primäre und das metastastische Melanosarkom des Zentralnervensystem. *Zeitschr. f. Psychiatr.*, 1914, T. 53, p. 895.
- LUBARSCH. — Zur Vergleichenden Pathologie der melanotischen Gevächse, *Medizinische Klin.*, 1930. T. 16, p. 195.
- MAC LACHLAN. — *Journ. of Med. Research* (Boston), 1914, T. 29, p. 493.
- MALLORY et WRIGHT. — *Pathological Technique*, 1924 (Saunders, édit., Philadelphie et Londres).
- MASSON (P.). — Les Tumeurs. In *Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique appliquée*. Vol. XXVII, p. 599 et s.
- MASSON (P.). — Essai sur les tumeurs naeviques. *Bulletin du Cancer*, juillet 1921, p. 303.

- MASSON (P.). — Anatomie Pathologique des Naevo-carcinomes. *II^e Congrès de Dermatologie et Syphiligraphie, Strasbourg, 1923.*
- MASSON (P.). — Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. *Annales d'Anatomie Pathologique, 1926, p. 417 et s. ; p. 657 et s.*
- MASSON (P.). — Structure endocrinienne de certains mélanomes. *Bulletin de l'Académie de Médecine, 3 janvier 1933.*
- MATZDORFF. — Beiträge zur Kenntnis diffuser Hirnhautgeschwülste mit besonderer Berücksichtigung der Melanome. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1923, T. 86, p. 333.*
- MAWAS (J.) et VEIL (P.). — Contribution à l'étude des naevi et des tumeurs naeviques de la paupière et de la conjonctive. *Bulletin du Cancer, 1925, p. 81.*
- MIESCHER. — Die entstehung der bosartigen Melanome der Haut. *Virchows Archiv, 1906, T. 183, p. 129.*
- MOHNIKE (O.). — Ueber Pigment in der Arachnoïda spinalis. *Virchows Archiv, 1859, T. 16, p. 179.*
- NEUBURGER. — Insolierte diffuse Melanosarkomatose der weichen Hirn und Rückenmarkshaute. *Zbl. f. Neurol., T. 38, p. 480.*
- OBERLING (Ch.). — Les tumeurs méningées. *Bulletin du Cancer, juin 1922, p. 365.*
- OBERNDORFER. — Pigment und Pigment bildung. *Münch. Med. Wochenschrift, 1903, n° 18.*
- OMODEI-ZORINI. — Zur Kenntnis der primären Melanocytoblastome der Pia Mater. *Virchows Archiv, 1924, T. 250, p. 566.*
- OZENNE. — Mélanome de la peau. Mort par accidents cérébraux. *La France Médicale, 1880, n° 30.*
- PAILLAS. — Les Tumeurs cérébrales métastatiques. *Thèse, Marseille, 1934.*
- PEMBERTON. — Observations on the history, pathology and treatment of cancerous diseases. *Londres, 1858.*

- PICK. — Einige Rückenmarkstumoren insbesondere ueber eine primäre melanotische Geschwulst. *Berliner Klin. Wochenschrift*, 1906, T. 43, p. 884.
- PIGNE. — *Bulletin de la Société anatomique*, 1841, p. 236.
- PILLIET. — Tumeur mélanique de la peau, du foie, de la dure-mère, du cerveau. *Archives de Physiologie*, 15 novembre 1887.
- POL (R.). — Zur Kenntniss der Melanose und der melanotische Geschwülste im Zentralnervensystem. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1905. Supplément 7, p. 737.
- REDSLOB (E.). — Essai sur les tumeurs mélaniques de la choroïde. *Congrès de la Soc. Fr. d'Ophtalmologie*, mai 1925.
- RIBBERT. — Ueber das Melanosarkom. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1897, T. 21, p. 471.
- ROGER et PAILLAS. — Les tumeurs métastatiques du cerveau. *La Presse Médicale*, 1934, n° 104.
- ROGER et PAKALIS. — Réactions du liquide céphalo-rachidien dans les tumeurs cérébrales. *Revue Neurologique*, septembre 1934.
- ROGERS (W.-M.). — New silver methods for paraffin sections. *Anat. Record*, 1931, T. 49, p. 81.
- ROKITANSKY. — Ein ausgezeichneter Fall von Pigment Mal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn und Rückenmarkshaute. *Allg. Wien Med. Ztg.*, 1891, n° 15, p. 113.
- ROULET (F.). — Contribution à l'étude des Tumeurs mélaniques. *Annales d'anatomie pathologique*, 1929, p. 488.
- ROUSSEAU (F.). — Melanosarcome du plancher du III^e ventricule propagé à l'hypophyse. *Soc. d'Ophtalmologie de Paris*, 21 octobre 1933.
- ROUSSY et CORNIL. — In Nouveau Traité de Médecine (Roger, Widal, Teissier). *Tumeurs cérébrales*, fasc. XIX, p. 467-579.
- ROUSSY et CORNIL. — Les Tumeurs méningées. *Annales d'anatomie Pathologique*, janvier 1925.

- ROUSSY (G.), LEROUX (R.) et WOLF (M.). — In Nouveau Traité de Médecine, (*Le Cancer*), Fasc. V, Tome II (1929), p. 322.
- ROUSSY et MOSINGER. — Sur le pigment noir de la région sous-thalamique. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 26 janvier 1935.
- ROUSSY et MOSINGER. — La neurocrinie pigmentaire hypophysaire et la neurocrinie périphérique. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 22 juin 1935.
- ROUSSY (G.), HUGUENIN (R.) et Ngo QUOC QUEYN. — Les tumeurs noires de la peau. *La Presse Médicale*, 16 novembre 1935, n° 92.
- SAILER. — Melanotic sarcoma of the spinal cord. Contrib. from the William Pepper Labor. of clinic. Medicine. *Philadelphie*, 1900.
- SCHMID. — Ein Fall von primären Melanom im Rückenmark. *Franckfurt Zeitschr. f. Path.*, 1926. T. 33, p. 372.
- SCHOPPER. — Ueber Primäre Melanosarcomatose der Pia Mater. *Frankfurt Zeitschr. f. Path.*, 1913, T. 13, p. 77.
- SMITH. — *Bull. John Hopkins Hospital*, 1925, p. 185.
- SOLDAN. — Ueber die Beziehungen der Pigmentmäler zur Neurofibromatose. *Arch. für Klin Chir.*, 1899, p. 261.
- STERNBERG. — *Verhandl. d. Deutsch. path. Gesselsch.*, 1903, p. 167.
- STOCKARD. — *Americ. Journal Anat.*, 1915, p. 217.
- STOERCK. — Melanosarcomatosis Piae Matris. *Wien. Klin. Wochenschrift*, 1904. T. 17, p. 725.
- THOREL. — Ein Fall von primären melanotischen Sarkom der Rückenmarksmeningen. *München Med. Woch.*, 1907. T. 54, p. 725.
- VAN BOGAERT (L.) et VERBRUGGE (J.). — Tumeur des méninges rachidiennes avec inclusions mélaniques. *Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie*, 1933, n° 11, p. 813.

- VERNE (J.). — Les Pigments dans l'organisme animal. (Doin, édit. Paris, 1926).
- VILTER (V.). — Migration des mélanophores dermiques dans l'épiderme chez l'axolotl. *Société de Biologie*, 9 juillet 1932.
- VILTER (V.). — La pigmentation dans ses rapports avec le système neuro-endocrinien. *Annales de Thérapie Biologique*, 15 mars 1935, n° 6.
- VIRCHOW. — Pigment und diffuse Melanose der Arachnoïdes. *Virchows Archiv*, 1859. T. 16, p. 180.
- WEED (L.-H.). — The development of the cerebrospinal spaces in Pig and in Man. *Contrib. Embryol.*, 1917, n° 14, p. 86.
- WEED, WEGEFORTH, AYER et FELTON. — A study of experimental meningitis. *Monography of the Rockefeller Institute for medical researches New-York*, 1920.
- WEIMANN (W.). — Über melanotische Geschwülste im Zentralnervensystem. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol.*, 1923. T. 85, p. 508.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE :

Chapitre I. — <i>Historique</i>	17
Chapitre II. — <i>Généralités</i>	25
Chapitre III. — <i>Techniques Histologiques</i>	31

DEUXIÈME PARTIE :

<i>Observations</i>	39
---------------------------	----

TROISIÈME PARTIE :

<i>Les Tumeurs Mélaniques Primitives du Système Nerveux Central</i>	81
Chapitre I. — <i>Revue Générale</i>	83
Chapitre II. — <i>Etude Clinique</i>	89
Chapitre III. — <i>Etude Anatomique</i>	103
Chapitre IV. — <i>Origine et Formation</i>	119

QUATRIÈME PARTIE :

<i>Les Tumeurs Mélaniques Secondaires du Système Nerveux Central</i>	153
CONCLUSIONS	177
BIBLIOGRAPHIE	179

- Société Anonyme Blésoise -
d'Impressions et de Publications
- - - 6, Rue Pardessus, 6 - - -
- - - - - BLOIS - - - - -
